

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

Facultad de Medicina Humana



**“FACTORES ASOCIADOS A LA COMORBILIDAD DM-TBC
EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CONSULTORIO DE
ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO
UNÁNUE EN EL PERÍODO ENERO 2010 - JUNIO 2016”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

MARÍA DIOCELINA NOVOA ORBE

Dra. María Esther Alba Rodríguez

Asesor de Tesis

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas Ph, D., MCR, MD

Director de Tesis

LIMA - PERU

2017

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado la fuerza necesaria para lograr mis metas.

A mis padres Miguel Antonio Novoa Saldaña y Diocelina Orbe Flores por su amor, paciencia, comprensión, la confianza y todos los consejos brindados en todos estos años de mi carrera médica.

A mis hermanas Diana y Roxana por el cariño, el apoyo y buen ejemplo.

A mis abuelitos que solo me han deseado el éxito en mi vida y me han dado su gran amor.

A Daniel por haberme apoyado tanto en esta hermosa carrera, con su compañerismo, amistad y amor, y haber culminado juntos una etapa maravillosa.

También mi profundo agradecimiento a todas aquellas personas que laboran en el Hospital Nacional Hipólito Unánue, donde encontré grandes amigos y maestros que me guiaron durante la carrera.

Así mismo agradezco a mis asesores y todos los que me ayudaron a culminar mi tesis.

DEDICATORIA

A mis padres, mis hermanas, mis abuelitos porque me guiaron y me dieron
fuerza para seguir adelante y no rendirme nunca.

A Daniel que lo conocí y aprendí mucho de él en el camino de esta hermosa
carrera.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo Observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles. Formado por 270 pacientes mayores de 15 años, de los cuales 90 pacientes con diagnóstico de diabetes Mellitus y tuberculosis que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para el estudio constituyeron parte de los casos y 180 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus formaron parte de los controles seleccionados para mantener una relación de 2 a 1 con los casos.

Resultados: Los factores asociados o de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar la comorbilidad DM-TBC fueron el IMC como el más importante con OR 3,52 (IC 95%: 2,077-5,986 y p. 0, 000), seguido de tener contacto TBC con OR 2, 48 (IC 95%: 1,475-4,183 y p. 0, 001), el sexo que estuvo más asociado fue el masculino con OR 1,92 (IC 95%: 1,152-3,209 y p. 0, 014), también se encontraron asociación con la edad ≥ 35 años (OR 2,31 con IC 95%: 1,225-4,382 y p. 0, 009), la HbA1c ≥ 7 % (OR: 2,18 con IC 95%: 1,275-3,736 y p. 0, 006) y recibir insulino terapia (OR: 2,45 con IC 95%: 1,264-4,749 y p. 0, 008).

Conclusiones: Los factores asociados a enfermar de diabetes mellitus y tuberculosis fueron el IMC, tener contacto TB, ser varón, tener ≥ 35 años, tener un mal control glicémico o una HbA1c ≥ 7 % y recibir insulino terapia.

Palabras Clave: tuberculosis, diabetes mellitus, comorbilidad

SUMMARY

Objective: To determine the factors associated with DM-TBC comorbidity in patients treated at the endocrinology clinic of the Hospital Nacional Hipólito Unánue from January 2010 to June 2016.

Methodology: An observational, analytical, retrospective case-control study was conducted. Consisting of 270 patients over 15 years of age, of whom 90 patients diagnosed with diabetes mellitus and tuberculosis who met the inclusion and exclusion criteria for the study were part of the cases and 180 patients with a diagnosis of diabetes mellitus were part of the Controls selected to maintain a 2 to 1 relationship with cases

RESULTS: The factors associated with or at a statistically significant risk for developing DM-TBC co-morbidity were BMI as the most important with OR 3.52 (95% CI: 2.077-5.986 and $p < 0.05$), followed by TB With OR 2.48 (95% CI: 1.475-4.1183 and $p 0.001$), the sex that was most associated was the male with OR 1.92 (95% CI: 1.152-3.209 and $p 0.014$), We also found association with age ≥ 35 years (OR 2.31 with 95% CI: 1.225-4.382 and $p 0.009$), HbA1c $\geq 7\%$ (OR: 2.18 with 95% CI: 1.275- 3,736 and $p 0,006$) and receiving insulin therapy (OR: 2.45 with 95% CI: 1.264-4.749 and $p 0.008$).

Conclusions: Factors associated with diabetes mellitus and tuberculosis were BMI, having TBC, being male, being ≥ 35 years old, having poor glycemic control or HbA1c $\geq 7\%$ and receiving insulin therapy.

Key Words: tuberculosis, diabetes mellitus, comorbidity

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	8
1.1. Línea de Investigación y Lugar de Ejecución	8
1.2. Planteamiento del Problema	9
1.3. Fundamentación Científica y Empírica	10
1.4. Justificación	11
1.5. Objetivos	12
1.5.1. Objetivos general	12
1.5.2. Objetivos específicos	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	13
2.1 Antecedentes de la Investigación	13
2.1.1 Antecedentes internacionales	13
2.1.2 Antecedentes nacionales	19
2.2 Bases Teóricas	23
2.2.1 Diabetes mellitus y tuberculosis	23
2.2.2 Fisiopatología de la interacción DM-TBC	26
2.2.3 Factores de riesgo en pacientes con DM-TBC	32
2.2.4 Características clínicas de DM-TBC	35
2.2.5 Detección y diagnóstico	37
2.2.6 Tratamiento de DM-TBC	48
2.3 Definición de Conceptos Operacionales	59
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	60
3.1 Hipótesis general	60
3.2 Hipótesis específicas	60
3.3 Variables	60
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	62
4.1 Tipo de Investigación	62
4.2 Método de Investigación	62
4.3 Población y Muestra	62

4.3.1 Población	62
4.3.2 Muestra	63
4.3.3 Unidad de Análisis	64
4.3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión	64
4.4 Procedimiento para la recolección de datos	65
4.5 Instrumento	66
4.6 Procedimiento para garantizar aspectos éticos	66
4.7 Técnica de procesamiento y Análisis de Datos	67
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	68
5.1 Resultados	68
5.2 Discusión de resultados	80
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	84
Conclusiones	84
Recomendaciones	85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
ANEXOS	97

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN Y LUGAR DE EJECUCIÓN

El presente trabajo es una investigación aplicada, que se ubica dentro de las líneas de investigación del área de Tuberculosis, perteneciente a enfermedades transmisibles, la cual es prioridad de investigación en el Perú a cumplirse entre los años 2015-2021. Además abarca la línea de enfermedades no transmisibles como la diabetes Mellitus, por su alta incidencia y prevalencia que han ido en incremento con los años y la globalización. El presente proyecto se realizará en el Hospital Nacional Hipólito Unánue, un hospital de nivel III, cabeza de red de Lima – Este, correspondiente a la DISA IV, que atiende a un importante número de pacientes y posee dentro de sus instalaciones al Centro de Excelencia para la prevención y control de la Tuberculosis, lo cual lo convierte en una institución de referencia nacional para el estudio de esta patología de gran impacto en la sociedad peruana. Además su asociación con enfermedades no transmisibles ha hecho necesario contar con un consultorio de endocrinología dentro del área de prevención y control de tuberculosis.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis (TBC) continúa siendo un importante problema de salud global (1–10). La carga de la enfermedad causada por la TBC se mide en términos de incidencia, prevalencia y mortalidad(2,5). Según la Organización mundial de la salud, para el año 2014 se estimó que, alrededor de 9.6 millones de personas enfermaron de TBC y 1,5 millones murieron a causa de esta enfermedad(11). Además, se estimó también que 480 mil personas desarrollaron tuberculosis multidrogorresistente (TBC-MDR) y 190 mil murieron a causa de esta(12).

La disminución de la incidencia mundial de la TBC en los últimos años es debido a que se lograron avances en los objetivos del Plan Mundial para detener la TBC 2011-2015(11–13), Sin embargo, el incremento de la incidencia de las complicaciones de la misma como son la TBC multidrogorresistente (TBC-MDR), la TBC extremadamente resistente a drogas (TBC-XDR), y comorbilidades como el VIH/SIDA y la diabetes mellitus (DM)(14) ponen en evidencia la necesidad de tomar medidas con el fin de alcanzar la meta de la eliminación de la TBX para el año 2050(11).

Esta disminución de la incidencia favorece un marcado incremento de la enfermedad en grupos vulnerables los hacen proclives a adquirir de esta enfermedad(10,15,16), así tenemos como ejemplo a la DM, que al ser infectadas con el bacilo tuberculoso tienen un riesgo a lo largo de la vida de enfermar de tuberculosis de un 10%.(1) Sin embargo, este riesgo es mucho mayor para las personas cuyo sistema inmunitario está dañado, como ocurre en casos de infección por el VIH, desnutrición o diabetes, o en quienes consumen tabaco.(3)

En el Perú anualmente se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo, somos uno de los países con mayor cantidad de casos de tuberculosis en las Américas(12,17); la emergencia de cepas resistentes han complicado las actividades de prevención y control, en los últimos dos años en el país se han reportado más de 1500 pacientes con tuberculosis multidrogoresistentes (MDR) por año y alrededor de 80 casos de tuberculosis extensamente resistente (XDR) por año(3,4,16).

Sin embargo, el incremento en la prevalencia de DM observado en los últimos años ha repercutido de manera importante en la dinámica de la TBC (18), de tal manera que estudios recientes muestran que el 10-30% de los pacientes con TBC también padecen DM, afectando principalmente a países en vías de desarrollo y funcionando como elemento generador de cepas de TBC farmacorresistente (FR) y multifarmacorresistente (MFR)(14,18,19).

1.3. FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICA Y EMPÍRICA

Por todo lo anteriormente expuesto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son los factores asociados a la Comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del hospital nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016?

1.4. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis (TBC), una patología transmisible y la Diabetes Mellitus (DM), patología no transmisible; al presentar una alta incidencia y prevalencia en nuestro medio y seguir siendo un problema de salud pública en la época actual es necesario conocer algunos factores que se relacionan a la mencionada comorbilidad. Además estudios epidemiológicos han informado de una fuerte asociación entre dichas patologías. Encontrándose que las personas que sufren de DM son aproximadamente 3 veces más propensas a desarrollar TB en comparación con las personas sin DM.

Esta asociación ocurre con mayor frecuencia en personas adultas y adultas mayores, económicamente activa, lo cual tiene grave repercusión en el ámbito laboral, social, y en los sistemas de salud por la necesidad de mayores recursos médicos y por el alto costo para el manejo de ambas enfermedades, cuyo control es más difícil, ya que la DM se acompaña de inmuno-compromiso y menor respuesta al tratamiento.

Por todo lo mencionado es importante conocer la asociación que existe entre factores tales como el sexo, edad, IMC, nivel de hemoglobina glicosilada, tipo de tratamiento hipoglicemiante, el tiempo de enfermedad de diabetes y ser contacto TBC para establecer nuevas conductas para la prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de dichas enfermedades como comorbilidad, por ejemplo incluir el uso de tarjetas del tratamiento y registros de pacientes para seguimiento y de evaluación de diabéticos, así como se viene realizando en pacientes con tuberculosis y hacer los tamizajes respectivos para detección de tuberculosis latente o activa en pacientes con diabetes y evitar falla en el tratamiento y/o abandono de este.

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer si el sexo y la edad son factores asociados a la comorbilidad DM-TBC.

Determinar si el IMC elevado es el principal factor asociado a la comorbilidad del binomio DM-TBC.

Determinar si un alto nivel de hemoglobina glicosilada es el principal factor asociado a la comorbilidad DM-TBC.

Determinar si el tipo de tratamiento de DM antes del diagnóstico de TBC está asociado a la comorbilidad DM-TBC.

Determinar si el contacto con TBC está asociado a la comorbilidad DM-TBC.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Firanescu et al realizaron un estudio en Rumania el 2016 donde la encontraron que la asociación DM-TBC es más frecuente en los hombres. Los pacientes con TBC y DM son mayores de 45 años, con mayor índice de masa corporal, más propensos a la hemoptisis y cavidades pulmonares, esputo positivo al momento del diagnóstico, que persiste positivamente al final del primer o segundo mes de tratamiento. El riesgo de muerte, el fracaso del tratamiento y la recaída es significativamente mayor en las personas con TBC y DM, en comparación con las personas sin diabetes. Aunque el DM tipo 2 está más frecuentemente asociado con TBC, lo que se explica por el número mucho mayor de pacientes con DM tipo 2 en comparación con el tipo 1, parece que las personas con DM tipo 1 son más propensas a desarrollar TBC. Además, el riesgo de desarrollar TBC es mayor en pacientes con tratamiento con insulina, especialmente aquellos que necesitan dosis altas de insulina con HbA1c $\geq 7\%$ tienen un riesgo de desarrollar TBC 2,5 veces mayor en comparación con los pacientes con HbA1c $< 7\%$, que no Tienen un riesgo de desarrollar TBC más alto que las personas sin diabetes. Por lo tanto, un buen control glucémico puede reducir el riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar en personas con diabetes mellitus. (20)

Adeyeye Olufunke Olayinka et al realizaron un estudio transversal realizado en un hospital terciario en Lagos, al oeste del Sur, Nigeria, en 2016. 351 pacientes con tuberculosis participaron después de un consentimiento por escrito. Obtuvieron los siguientes resultados: La prevalencia de la enfermedad entre los pacientes con tuberculosis fue de 5,7%. Aproximadamente la mitad de los diabéticos fueron diagnosticados (2,8%)

durante la proyección. La edad media de los participantes fue de $34,9 \pm 13,21$ años; la duración media de los síntomas de la tuberculosis fue de $9,65 \pm 9,49$ meses. La pérdida de peso fue el síntoma más predominante que ocurrió en el 94% de los pacientes. No hubo diferencia significativa en la positividad del esputo y la duración de la tos entre los pacientes con TBC-DM y aquellos con TB solo. Llegaron a la conclusión que la diabetes es una importante característica de comórbida que buscarla en los pacientes con tuberculosis. Este estudio se ve la necesidad de aumentar la conciencia sobre la detección de diabetes mellitus en personas con TBC. (21)

Pérez-Navarro et al realizaron un estudio de casos y controles en México el 2015 cuyo objetivo fue determinar los factores asociados a la presencia de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y el efecto en el desarrollo de fármacos y resistencia a múltiples fármacos. En una población con tuberculosis del sureste de México. Los factores asociados con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 fueron edad ≥ 35 años, (OR = 9,7; IC: 5,2-17,8), contacto previo con una persona infectada con tuberculosis (OR = 1,7; IC: 1,1-3,1). Índice de masa corporal ≥ 25 kg / m² (OR = 2,2; IC: 1,1-4,3) y antecedentes familiares hereditarios de diabetes (OR = 5,4; IC: 3,2-9,2). También se encontró que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de tuberculosis presentaban un riesgo mayor de desarrollar tuberculosis resistente a fármacos y multirresistencia, 4,7 veces (CI: 1,4-11,3) y 3,5 veces (CI: 1,1-11,1). Por último, los individuos con diabetes tipo 2 tenían una probabilidad de 2,3 veces mayor (IC: 1,5-4,1) de persistir como tuberculosis-positiva en el segundo mes de tratamiento, retrasando la resolución de la infección tuberculosa. (22)

Wang et al realizó un estudio analítico retrospectivo en China el 2015, donde identificaron las diferencias de manifestaciones radiográficas de pacientes diabéticos con tuberculosis caseosa. A través de este estudio, dio a conocer que las manifestaciones de DM-TBC no son típicas, y concluyeron algunas características: es más común encontrar que los pacientes con DMTB son

mayores, en su mayoría varones; además los pacientes con tuberculosis tienen tasas más altas de intolerancia a la glucosa que el promedio, y la tuberculosis empeora el control diabético. (23)

Soundararajan Raghuraman et al realizaron un estudio transversal donde evaluaron la prevalencia de la diabetes en pacientes con tuberculosis actualmente en tratamiento, la India 2014. Todos los casos de tuberculosis, mayores de 18 años de edad, fueron examinados para detectar la diabetes. Se evaluaron factores de riesgo como edad, sexo, antecedentes familiares de diabetes, alcohol, tabaquismo y obesidad. Resultados Se encontró que la prevalencia de diabetes en pacientes con tuberculosis era del 29% (diabéticos conocidos - 20,7%, nuevos casos de diabetes - 8,3%). La diabetes se asoció significativamente con la edad avanzada, los antecedentes familiares de diabetes, el consumo de alcohol y la positividad del esputo. Concluyeron que el cribado de pacientes con Tuberculosis para estimar el azúcar en sangre en ayunas ayudará en la detección precoz de la diabetes. (24)

Mi F et al evaluaron la asociación entre el DM y el perfil de la TBC, la conversión del frotis de esputo durante 2 meses y los resultados del tratamiento de los pacientes con TBC en Guangzhou, China-2013. Todos los pacientes registrados con tuberculosis a partir de septiembre 2011 hasta junio 2012 fueron seleccionados y evaluados obteniéndose 1.589 pacientes con tuberculosis, incluyendo 189 (12%) tenían DM. Entre ellos, había una proporción significativamente mayor de hombres, de 35 años de edad o mayores y las personas con tuberculosis pulmonar (PTB) con frotis positivo ($P < 0,01$). No se encontró asociación significativa entre el control negativo y DM, medido por la glucosa en ayunas a los 2 meses y 6 meses. Concluyeron que la DM en nuevos pacientes con frotis positivo se asoció con un fracaso de la conversión del frotis de esputo a los 2 meses y los resultados negativos del tratamiento, seguimiento pérdida y fracaso. Se necesita más investigación

para entender las razones de estos resultados y determinar si la duración del tratamiento actual de 6 meses es suficiente. (25)

Reis Santos et al evaluaron las diferencias sociodemográficas y clínicas en los pacientes con tuberculosis con y sin DM en Brasil -2013. Utilizando el sistema de vigilancia nacional brasileño, se compararon 1.797 sujetos con TB y DM con 29.275 sujetos diagnosticados de TBC sólo en 2009. Se realizó un análisis multivariado para identificar los factores asociados a la presencia de DM entre los pacientes con TBC. Los sujetos con TBC - DM eran mayores; Tienen una prueba positiva inicial de frotis de esputo (OR = 1,42, IC del 95%: 1,26-1,60) y tienen más probabilidades de morir de TBC (OR = 1,44; IC del 95%: 1,03-2,01). Es menos probable que hubieran sido institucionalizados [en prisión, refugio, orfanato, hospital psiquiátrico (OR = 0,74, IC del 95%: 0,60-0,93)]; (OR = 0,62; IC del 95%: 0,51-0,75) y regresar al tratamiento de TBC después del abandono (OR = 0,66, IC del 95%: 0,51-0,86). Concluyeron que la prevalencia de las ENT sigue aumentando en los países en desarrollo, especialmente con el aumento de la población de edad avanzada, la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas será urgente. (26)

Estudio realizado por Yuri Arnold et al en Cuba 2012 cuyos objetivos fueron actualizar acerca del tema, a la comunidad científica de endocrinólogos y epidemiólogos y realizar un bosquejo cronológico del desarrollo de la convergencia de la Diabetes Mellitus y la Tuberculosis en el mundo, así como tratar aspectos clínicos epidemiológicos de interés en la interacción estudiada. Desarrollo: El riesgo de sufrir TBC activa en personas con DM tipo 2 es varias veces mayor al de otras condiciones que son consideradas como determinantes mayores de la incidencia. En cuanto al patrón radiológico en los afectados por TBC/DM, las localizaciones más frecuentes es en las bases pulmonares, con una mayor tendencia a la abcedación. La farmacorresistencia a los fármacos anti-TB es frecuente en personas con DM.

Existe una relación entre hiperglucemia y la mayor susceptibilidad a la infección por TBC. La mortalidad de estas oscila entre un 4 y un 8%. (27)

Ramonda P et al efectuaron un estudio en Chile – 2012 de tipo caso control. Los casos (n = 473) fueron pacientes de 15 o más años con un primer episodio de tuberculosis confirmada, entre los años 2006 y 2009. Los controles (n = 507) fueron residentes del mismo Servicio, pero sin diagnóstico de TBC, seleccionados aleatoriamente de la población de inscritos en el Sistema Público de atención. La estimación de asociación entre TBC y DM se efectuó mediante regresión logística, ajustando por edad y vulnerabilidad social para la estimación del OR (\pm IC95%). Se confirmó la mayor frecuencia de diabetes mellitus entre los casos, OR = 3,3 (IC95% 2,2-5,0). La inclusión en el modelo de las variables de confusión: edad, riesgo previsual y residencia en una comuna más pobre que la Región Metropolitana, identifica un estimador (OR) ajustado de 2,3 (IC95% 1,5-3,6). La mayor parte de los casos (86,3%) fueron confirmados bacteriológicamente (baciloscopía o cultivo de Koch), siendo la localización pulmonar (83,7%) la más prevalente; 60,7% eran de sexo masculino, con una edad mediana de 52 años Recorrido intercuartil (RIC) 36-65 años. El porcentaje de adultos mayores (\geq 65 años) fue de 26,2% (Tabla 1). Los pacientes TBC con DM presentaron edades más avanzadas (mediana = 58 años; RIC 51-67) que el grupo TBC sin DM (mediana de edad de 48 años; RIC 32-64) (Mann Whitney: $p < 0,001$). (18)

Pérez-Navarro et al realizaron un estudio en México - 2011, encontraron que el 20% de los casos de TBC se encontraron asociados a DM. Tuvieron como objetivo estimar los factores de riesgo y desenlace para el binomio TBC-DM en la población del estado de Veracruz, México. Realizaron un estudio de diseño doble: casos y controles para estimar factores de riesgo, y cohorte retrospectiva para factores de desenlace. Encuestaron 67 pacientes con el binomio TBC-DM y 109 con diagnóstico de TB. Identificaron como factores de riesgo para TBC en población diabética: edad \geq 35 años con un OR de 2.5 ([IC]: 1.4-4.3) e índice de masa corporal (IMC) \geq 25 con un OR de 8.5 (IC: 3.1-

23.3). En cuanto a las variables de desenlace, los pacientes con TBC y DM tuvieron un riesgo 2.8 veces mayor (IC: 2.2-3.4) para desarrollar resistencia a fármacos antituberculosos. En conclusión, la edad y el sobrepeso son factores de riesgo y la farmacoresistencia es un factor de desenlace importante para el binomio TBC-DM en población veracruzana. (28)

Leegaard Anne et al realizaron un estudio de casos y controles de base poblacional en el norte de Dinamarca el 2011. Incluyó a 2.950 pacientes con un primer diagnóstico hospitalario de TBC activa, incluidos 156 diabéticos (5,3%) y 14.274 sujetos control de población, de los cuales 539 tenían diabetes (3,7%). 53,1% eran varones y la edad media (IQR) fue de 54 años (35-71 años) entre los sujetos y 55 años (35-71 años) Entre los sujetos control. La OR ajustada para la TBC activa entre los sujetos con diabetes fue de 1,18 (IC del 95%: 0,96 a 1,45) en comparación con los individuos no diabéticos. Además encontraron un aumento del riesgo similares a la diabetes en los 843 (29%) de los sujetos de casos de TBC que eran inmigrantes; OR ajustada = 1,23 (IC del 95%: 0,78 a 1,93). En un subgrupo con los datos de laboratorio, los individuos diabéticos con una HbA1c, 7,0, 7-7,9, y $\geq 8,0\%$ tienen OR de 0,91 (0,51 a 1,63), 1,05 (0,41 a 2,66) y 1,19 (IC 0,61-2,30), respectivamente, en comparación con los individuos sin diabetes. Concluyeron que en el país bajo de Dinamarca el aumento del riesgo de tuberculosis asociada con la diabetes es sustancialmente menor que antes, además no encontró ninguna evidencia de cualquier forma de asociación entre la tuberculosis y disglucemia. (29)

Jeon et al realizaron una revisión sistémica en USA el 2010. Doce estudios sobre la detección de TBC en personas con DM y 18 estudios sobre detección de DM en pacientes con tuberculosis cumplieron con los criterios de inclusión. La detección de TBC en personas con DM demostró que la prevalencia de TBC en esta población es alta, oscilando entre el 1,7% y el 36%, y aumenta con el aumento de la prevalencia de TBC en la población subyacente, así como con la severidad de la DM. El cribado de pacientes con TBC para DM

también produjo altas prevalencias de DM que oscilaron entre el 1,9% y el 35%. Dos estudios que examinaron el papel de la terapia preventiva de la TBC en personas con DM no proporcionaron suficientes detalles para evidencia clara de los efectos. Además cuatro estudios que fueron estratificados por la gravedad de la diabetes, la TBC fue más común en aquellos con dependencia de insulina en comparación con aquellos con diabetes más leve con tasas de prevalencia de 2,8 a 20,9 (insulino-dependiente vs no insulino-dependiente) (8)

Stevenson CR et al realizaron un modelo epidemiológico a partir de datos sobre la incidencia de la TBC, la prevalencia de la diabetes, estructura de la población, y el riesgo relativo de la tuberculosis asociada con la diabetes en la India el 2007. Evaluaron la contribución de la diabetes, tanto la incidencia de TBC, y la diferencia entre la incidencia de la tuberculosis en las zonas urbanas y rurales. Estimaron que el aumento de la prevalencia de la diabetes en las zonas urbanas se asocia con un 15,2% mayor incidencia de tuberculosis con baciloscopía positiva en áreas urbanas que rurales. Llegaron a la conclusión que la diabetes hace una contribución sustancial a la carga de la tuberculosis, y la asociación es particularmente fuerte para la forma infecciosa de la tuberculosis. La epidemia actual de diabetes puede conducir a un resurgimiento de la tuberculosis en las regiones endémicas, especialmente en las zonas urbanas. Potencialmente, esto conlleva un riesgo de propagación mundial con graves consecuencias para la lucha contra la tuberculosis y el logro de los objetivos de desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas. (30)

2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

Trujillo, Silvia realizó un estudio en Tingo María 2016 cuyo objetivo fue determinar qué factores de riesgo están relacionados a desarrollar Tuberculosis Pulmonar- Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes del Hospital Tingo María periodo Enero2011- Diciembre2014. Estudio analítico y

retrospectivo de casos y controles (48 casos TBC-DM2 y 96 controles DM2). Se identificaron como factores de riesgo: sexo cuya mayor proporción estuvo representada por sexo femenino 29/48(60,4%), con una edad promedio $41,85 \pm 9,889$ y OR: 2,047 (IC 95%: 1, 0114,147). Edad ≥ 35 años (62.5%); OR: 2,432; (IC 95% 1,125–5,254). Estado nutricional (IMC) ≥ 25 kg/m² (68.8%); OR: 5,343; (IC 95% 2,518-11,339) y para la condición de contacto TBC se encontró frecuencia de 47.9%; OR: 2,126;(IC 95% 1,040–4,343). Se ha determinado que los factores de riesgo: Estado nutricional (IMC ≥ 25 kg/m), edad (≥ 35 años), sexo (femenino) y contacto TBC se relacionan con el desarrollo de Tuberculosis Pulmonar-Diabetes Mellitus tipo 2 en el Hospital Tingo María. (31)

Carrión-Torres realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva en el hospital Rebagliati. Compararon las características clínicas de los pacientes según sexo, edad, tiempo de negativización del esputo, presencia de cavitación así como la tasa de curación, duración del tratamiento y proporción del cambio en el esquema del tratamiento antituberculoso en pacientes con y sin DM2 atendidos por el Programa de Control de Tuberculosis entre 2010 y 2012, tuvieron como resultados a 31 pacientes con TBC+DM2 y 144 pacientes con TBC. Encontraron diferencias ($p < 0,05$) en el método de diagnóstico, el promedio de síntomas y en el patrón de resistencia de TBC entre los pacientes con y sin DM2. La presencia de cavitación fue más frecuente en los pacientes con TBC+DM2; ser paciente de TBC+DM2 retrasó la negativización del BK de esputo (RRa 4,16; IC 95 %: 1,1–1,6) en el análisis de regresión de Cox ajustado y concluyeron que existen diferencias en las características demográficas, clínicas y radiológicas en los pacientes con tuberculosis con y sin DM2. El periodo de negativización del esputo es mayor en los pacientes con DM2. (4)

Mendoza León realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, en el Hospital Daniel Alcides Carrión, 2014 donde revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis durante el

periodo 2010 – 2012. Revisó 1083 historias de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar casos nuevos nunca tratados entre los años 2010, 2011 y 2012 de los cuales 79 casos (7.3%) tenían a la vez diagnóstico establecido de diabetes mellitus. La asociación entre diabetes mellitus y tuberculosis pulmonar nos muestra que el 79.7% presentaban un mal control glicémico vs 20.3% que se encontraban con buen control glicémico. Así mismo el 54.4 % (43 casos) presentaban tuberculosis sensible a fármacos antituberculosos en comparación con 45.6% (36 casos) que presentan resistencia a uno o más fármacos antituberculosos. La asociación estadística mediante chi cuadrada entre las variables diabetes mellitus mal controlada y tuberculosis resistente nos dieron un resultado de $P=0.870 > 0.05$, por lo cual no existe asociación entre el mal control glicémico de diabetes mellitus y la presencia de tuberculosis resistente o sensible a los medicamentos antituberculosos. (10)

Estudio realizado por Magee et al el 2014 examinaron las características de los pacientes con tuberculosis con y sin diabetes en una cohorte peruana con alto riesgo de TBC resistente a fármacos, se estudió la asociación entre las características clínicas / de manejo de la diabetes y la resistencia a los medicamentos contra la TBC y los resultados del tratamiento. Durante 2005-2008, los adultos con sospecha de TBC con síntomas respiratorios en Lima, Perú, que recibieron pruebas rápidas de susceptibilidad a los fármacos (DST), se inscribieron prospectivamente y se siguieron durante el tratamiento. Los análisis bivariados y de Kaplan-Meier se utilizaron para examinar las relaciones de las características de la diabetes con resultados resistentes a la tuberculosis y TBC. De 1671 pacientes adultos con tuberculosis inscritos, 186 (11,1%) tenían diabetes. Los pacientes con TBC-DM tuvieron una probabilidad significativamente mayor que los pacientes de tuberculosis sin diabetes de ser mayores, no habían tenido tratamiento previo de TBC y tener un índice de masa corporal (IMC) $> 18,5 \text{ kg} / \text{m}^2$ ($p < 0,05$). En pacientes sin y con tratamiento previo de TBC, la prevalencia de TBC multirresistente fue de 23% y 26%, respectivamente, entre los pacientes sin diabetes y con TBC-DM

obtuvieron 12% y 28%, respectivamente. Entre 149 pacientes TBC-DM con resultados de DST, 104 (69,8%) tenían tuberculosis susceptible a fármacos y 45 (30,2%) tenían tuberculosis resistente a fármacos, de los cuales 29 tenían TBC multirresistente. No hubo asociación entre las características de la diabetes y la tuberculosis farmacorresistente. De los 136 pacientes TBC-DM con información sobre los resultados, 107 (78,7%) tuvieron un resultado favorable en la TBC; El manejo activo de la diabetes se asoció con un resultado favorable. Concluyéndose que la diabetes fue frecuente en una cohorte de pacientes con TBC con alto riesgo de TBC resistente a los fármacos. A pesar de la prevalencia de TBC multirresistente entre los pacientes con TBC-DM, la mayoría tuvo un resultado favorable del tratamiento de la TBC. (32)

Un estudio realizado por Rospigliosi et al en el Hospital Cayetano Heredia – Lima, 2006, encontraron 85 pacientes con TBC en 74 historias clínicas revisadas. El promedio de edad fue 49,4 +12,8 años; 48/74 (65%) fueron hombres y 26/74 (35%) mujeres. 72/74 (97,3%) pacientes presentaron DM tipo 2. El tiempo promedio de enfermedad diabética previo al desarrollo de TBC fue de 4.2 +4 años. 75/85 (88,2%) episodios presentaron TBC pulmonar, habiendo confirmación bacteriológica en el 51,3% de estos casos. 59/85 (69%) casos no cumplían regularmente con el tratamiento indicado para la DM y 60/85 (71%) tenían mal control metabólico al desarrollar TBC. 31/74(42%) fueron hospitalizados por TBC, asociándose cetoacidosis diabética (CAD) en el 51,4% de las hospitalizaciones por esta causa. La tasa de fracasos al tratamiento fue de 15/85 (17,6%); hubo sospecha de TBC-MDR en 13/74 pacientes (17,6%). La tasa de recaídas fue de 15/74 (20,3%). Fallecieron 3/74 pacientes (4%) durante el período de estudio. Concluyeron que los diabéticos mal controlados desarrollan TBC con una elevada tasa de recaídas, fracasos y TBC-MDR, con alta sospecha de contagio intrahospitalario. (33)

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 DIABETES MELLITUS Y TUBERCULOSIS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la tuberculosis (TBC) suelen presentarse juntas y complicarse mutuamente en muchos niveles. (34) Esta asociación comenzó a recibir atención y ser descrita a mitad del siglo XX, sin embargo, aún no se comprende totalmente. (35) incluso en un estudio realizado por Firanescu et al en Rumania mencionan al indio Yugimahamuni quien describió los síntomas causados por la tuberculosis y la diabetes como un síndrome que él nombró "meganoikal", síntomas que incluyen la obesidad, la sed, la incontinencia, la glucosuria, los síntomas respiratorios y la inconsciencia. (20) Alkabab et al realizaron un estudio en México-Texas donde hacen mención que en regiones del mundo con alta prevalencia de DM, el riesgo de desarrollar enfermedad de TBC atribuible a la DM supera incluso el del VIH. (36) Existen dos hipótesis una de ellas es que la DM aumenta la susceptibilidad de desarrollar tuberculosis por alteración en el sistema inmune y la TBC aumenta la posibilidad de desarrollar DM debido a la hiperglicemia dada por la infección y por el tratamiento antituberculosis. (35) El 2011 la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares puso en marcha el Marco de Colaboración para la Atención y el Control de la Tuberculosis y la Diabetes, para fomentar la investigación en colaboración e implementar el rastreo bidireccional de rutina de las dos enfermedades. (20) El 2014, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la nueva Estrategia de la OMS contra la TBC, destacando la importancia de abordar la diabetes y otros factores de riesgo y comorbilidades de la tuberculosis para alcanzar sus metas. En el mismo año, la Fundación Mundial de la Diabetes "2014 Call to Action" formuló recomendaciones para la adopción de medidas prácticas en torno a la aplicación de políticas, programas, asistencia financiera y técnica, prestación de servicios de salud y promoción. (37)

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico de etiología multifactorial; se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas como consecuencia de anomalías de la secreción o del efecto de la insulina(15). Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. (38) La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) que se da por la destrucción de las células beta (β) del páncreas, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. La etiología es generalmente autoinmune y en algunos casos idiopático(15). La segunda es la diabetes mellitus tipo 2 la cual es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y mayor producción de glucosa. La DM tipo2 es precedida por un período de homeostasis anormal de la glucosa clasificada como intolerancia a la glucosa en ayuno o intolerancia la glucosa (38). Es el tipo más frecuente y supone alrededor de 90% - 95% de los diabéticos. Suele aparecer de forma solapada e insidiosa. La diabetes mellitus gestacional, se caracteriza por hiperglucemia que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto, y de padecer DM-2 en el futuro (15). Y por último hay otros tipos específicos de diabetes dado por defectos genéticos en la función de la célula beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística), endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing), cromosomopatías (síndrome de Down, síndrome de Turner) o inducidas farmacológica o químicamente (como ocurre en el tratamiento del VIH/sida glucocorticoides, pentamidina, diazóxido o tras trasplante de órganos)(15). En la DM, la glucemia se eleva a valores anormales alcanzando concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando daño a nivel del tejido nervioso (neuropatías), la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y prácticamente en el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla(39). A pesar

de que la DM tipo 2 es la más frecuente y la que está más asociado a la TBC, lo que explica el mayor número de pacientes con DM tipo 2 en comparación con DM tipo1, pero esta última son más propensas a desarrollar TBC. (20)

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa bacteriana crónica transmisible, causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch), una bacteria aerobia fina, no esporógena, bacilo delgado, ligeramente curvado que mide de 0.5 a 3 micrones de longitud. Suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido, por lo cual son conocidos como bacilos ácido resistentes, dada por la pared celular con gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados y de otros lípidos. Suele afectar pulmones y hasta en 33% de los casos hay afectación de otros órganos. (40)

El mecanismo de transmisión es por medio de las gotitas de pflugger que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol; las gotas <5 a 10 µm de diámetro pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas, alcanzan a depositarse en los alveolos pulmonares llevando una carga entre 1 a 5 bacilos por microgota; las más grandes debido a su peso precipitan o impactan en la vía respiratoria superior, por tanto, no son contagiosas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3000 gotitas contagiosas. Las demás vías de contagio del bacilo tuberculoso como la piel o la placenta, son raras y no tienen significación epidemiológica. “La tuberculosis extrapulmonar, con excepción de la laríngea, no se considera transmisible”. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen en el frotis para la detección de bacilos acidorresistentes (AFB) visibles con el microscopio son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una TB pulmonar cavitaria, o una TBC laríngea (con menos frecuencia) y eliminan esputos que contienen 10^5 a 10^7 AFB/ml.

Los individuos con resultado negativo del frotis de esputo y resultado positivo del cultivo son menos infectantes, aunque de ellos haya proveniendo incluso 20% del contagio. (40,41)

2.2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA INTERACCIÓN DM - TBC

2.2.2.1 RESPUESTA INMUNE EN EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

La diabetes conduce a mayor susceptibilidad de enfermar por la *Mycobacterium tuberculosis* a través de múltiples mecanismos. Los mecanismos incluyen los directamente relacionados con la hiperglucemia y la insulinopenia celular, así como los efectos indirectos sobre la función de los macrófagos y los linfocitos, lo que lleva a la disminución de la capacidad de contener el organismo. Las células efectoras más importantes para la contención de la tuberculosis son fagocitos (macrófagos alveolares y sus monocitos precursores) y linfocitos. (2) Se sugiere que la DM deprime la respuesta inmune aumentando el riesgo de infecciones de las vías respiratorias inferiores porque afecta la quimiotaxis, la fagocitosis y activación y la presentación del antígeno por los fagocitos en respuesta a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y que afecta la función de las células T y la proliferación facilitando la infección y la progresión a la enfermedad sintomática. Cuyo defecto no mejora con la insulina. (2, 42, 43)

Se han documentado diversos defectos principalmente en los mecanismos del sistema inmune innato en los pacientes con DM. (10) Uno de ellos es el sistema del complemento que son proteínas de suero y superficie, y componente fundamental responsable de la inmunidad humoral que actúa en contra de diversos microorganismos cuyas funciones son promover la opsonización y fagocitosis de microorganismos a través de los macrófagos y neutrófilos e inducir la lisis de estos microorganismos. Además proporcionan

la segunda señal para activar los linfocitos B y la producción de anticuerpos. Algunos estudios han detectado una deficiencia del componente C4 en la DM, sin embargo esta reducción de C4 está probablemente asociada con la disfunción polimorfonuclear y la respuesta reducida de citoquinas. (42) En un estudio realizado en ratones con diabetes mellitus persistente inducida por estreptozotocina (una toxina de las células de los islotes), los macrófagos tenían una décima parte de la actividad fagocítica de los ratones control, pero una muerte intracelular similar; el 90% murieron después de contraer la tuberculosis en comparación con el 10% de los ratones normales. (2) En los pacientes con diabetes los macrófagos alveolares son menos activados y disminuyen la producción de peróxido de hidrógeno. La deficiencia de insulina puede causar la internalización deteriorada del material ligado al receptor Fc (medio donde reciben información de las células presentadoras de antígeno para el inicio de la activación de linfocitos), por ejemplo en un estudio con ratas pancreatectomizadas tienen una fagocitosis mediada por receptores Fc deficientes, sin embargo en pacientes con DM no insulino dependiente mostró una producción normal de interleucina-2 por monocitos con un número normal de receptores Fc. La diabetes puede afectar negativamente a la producción, función y proliferación de células T del interferón γ y factor de crecimiento. El interferón γ potencia la actividad de muerte intracelular dependiente del óxido nítrico de los macrófagos pero, esta producción de interferón- γ se deteriora bastante en condiciones de glucosa alta. Además, en un experimento con ratones las concentraciones de interleucina 12, un factor estimulante de células T producido por los macrófagos, eran más bajas en los pulmones y el bazo de los animales diabéticos. La proliferación de linfocitos es mucho más débil en pacientes con DM insulino dependiente mal controlada. En un estudio de pacientes con NIDDM, un cambio en la concentración de glucosa o la adición de interleucina 12 no aumentó la proliferación de linfocitos T ni la expresión del receptor de interleucina-2. (2)

Con respecto a la respuesta inmune adaptativa en DM, se conoce que la producción de anticuerpos es normal. Sin embargo La glicación de la inmunoglobulina ocurre en los pacientes con diabetes en proporción con el aumento de la HbA1c, y esto puede perjudicar la función biológica de los anticuerpos. (42) Stalenhoef JE et ál, reportaron que las células de sangre periférica de pacientes con DM2 produjeron menores cantidades de IFN- γ hacia estímulos no específicos en comparación con sujetos no diabéticos, sugiriendo que la falta de producción de IFN- γ en los pacientes con DM juega un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a M. tuberculosis. (10) Además en un estudio realizado por Sell et al hacen referencia de que en el contexto de la obesidad, la evidencia de la infiltración de tejido adiposo por las células del sistema inmune adaptativo, la cual afectan las poblaciones de células innatas y en el desarrollo de la resistencia a la insulina mediada por citoquinas y quimiocinas, existiendo cambios del fenotipo de células T y el reclutamiento de células B y células T que preceden a la infiltración de macrófagos. (44)

La respuesta inmune celular juega un papel importante en la protección contra M. tuberculosis, se ha descrito exhaustivamente el papel de los macrófagos y linfocitos CD4+ y CD8+ en dicha protección: los macrófagos son los responsables de la fagocitosis y muerte de M. tuberculosis mediante mecanismos como la producción de óxido nítrico (NO) y enzimas lisosomales, mientras que los linfocitos CD4+ y CD8+ cuya relación está alterada en DM, ejercen actividad bactericida mediante la producción de perforinas, granzimas y granulinas y la producción de citosinas como IFN γ , IL-6 y TNF α que activan las funciones de los macrófagos. El ambiente hiperglucémico también bloquea la función antimicrobiana al inhibir la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), aumentando la apoptosis de los leucocitos polimorfonucleares, reduciendo la transmigración de leucocitos polimorfonucleares a través del endotelio. En los tejidos que no necesitan insulina para el transporte de glucosa, el entorno hiperglucémico aumenta los niveles intracelulares de glucosa, que luego se metabolizan, utilizando

NADPH como cofactor. La disminución de los niveles de NADPH impide la regeneración de moléculas que juegan un papel clave en los mecanismos antioxidantes de la célula, aumentando así la susceptibilidad al estrés oxidativo. En lo que respecta a los linfocitos mononucleares, algunos estudios habían demostrado que cuando la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es <8,0%, la función proliferativa de los linfocitos T CD4 y su respuesta a los antígenos no se ve afectada. (42)

Algunos estudios muestran que un aumento en el tejido adiposo (como el que se da en DM) está asociado con un incremento de la producción de citoquinas proinflamatorias (tales como TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12). (24) Las células mononucleares y los monocitos de personas con DM secretan menos interleucina-1 (IL-1) e IL-6 en respuesta a la estimulación por lipopolisacáridos. Esta poca producción es aparentemente por defecto intrínseco en las células de los individuos con DM. Sin embargo, otros estudios informaron que el aumento de la glicación podría inhibir la producción de IL-10 por las células mieloides, así como la del interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral (TNF) - α por las células T. La glicación también reduciría la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC) en la superficie de las células mieloides, lo que afectaría la inmunidad celular. (42) Kemar et al estudiaron que los pacientes con PTB-DM (tuberculosis activa) y LTB-DM (tuberculosis latente) se caracterizan por disminución de los niveles circulantes de IL-19, IL-20, IL-22 e IL-24, y aumento de IL-10 en el primer caso, y disminución de IL-10, IL-19, IL-20 e IL-24, pero con aumento de los niveles de IL-22. Además, todas estas interleucinas tienen una correlación negativa significativa con los niveles de HbA1c. (45) Pavan Kumar et al a través de su estudio donde exploraron la influencia de la diabetes mal controlada en los niveles basales de adipocitoquinas en el contexto de la tuberculosis. PTB-DM (tuberculosis activa) o LTB-DM (tuberculosis latente) se caracterizan por disminución de los niveles circulantes de adiponectina y adiposina que exhiben una correlación negativa significativa con la HbA1C y / o aumento de los niveles circulantes

de leptina, visfatina y PAI-1 que muestran una correlación positiva significativa con los niveles de glucosa en sangre al azar. Por lo tanto revelan que el PTB-DM o LTB-DM se caracteriza por alteraciones en los niveles sistémicos de adipocitoquinas, lo que indica que la alteración de la inflamación del tejido adiposo subyacente a la diabetes tipo 2 contribuye potencialmente a la patogénesis de la enfermedad tuberculosa. (46)

Una mejora en el control de la glucosa para los pacientes con DM puede revertir el defecto de la función inmune y reducir la susceptibilidad a las infecciones. (43) Considerando que el deterioro del metabolismo de la glucosa probablemente precedió a la tuberculosis en pacientes y no al revés, por lo cual es importante la detección de pacientes tuberculosos para la diabetes. (2)

Existen estudios de posibles marcadores de la patogénesis en TBC-DM2 como por ejemplo en un estudio realizado por Andrade et al en la India encontraron que los niveles plasmáticos elevados de heme oxigenasa (HO-1) y metaloproteinasas tisulares e inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP-4) y los recuentos de neutrófilos de sangre periférica son potenciales marcadores únicos y combinados de patogénesis en TBC y DM2. (47) Zhang et al realizaron otro estudio donde encontraron que el aumento del porcentaje de células NKT (células T Natural Killer) en pacientes con TBC-DM es muy importante, por su actividad antimicrobiana por secreción de IFN- γ , lisis de macrófagos infectados y expresión de granulicina. Estas células son funcionalmente distintas de las células T CD4 + y CD8 + convencionales, respondiendo rápidamente a antígenos lipídicos en lugar de antígenos peptídicos, y segregando grandes cantidades de citocinas T-ayudante 1 (Th1) y Th2. Sin embargo la consecuencia de esta respuesta es una disminución de la inmunidad protectora que facilita el crecimiento de los bacilos y la progresión de la enfermedad. Además al aumentar las células TCD8+ diabetogénico promueve una severa insulinitis y la DM se exacerba.

Concluyeron que la medición de las células NKT a partir de sangre periférica tiene el potencial de ser un marcador diagnóstico fiable, no invasivo y práctico para la TBC activa. (48) En otro estudio Kuwait encontró que pacientes con DM / TBC tienen menor relación Th1: Th2 citoquinas, lo que conduce a un sesgo Th2 más fuerte y contribuye al deterioro clínico más rápido en pacientes con DM-TBC. El mismo autor determinó que sólo ESAT6 (objetivo antigénico de secreción precoz de 6 kDa) complejo único y citosólico secretado por *Mycobacterium tuberculosis* podría ser útil en el diagnóstico de infección tanto en DM / TBC como en pacientes no diabéticos. (36) Meenaksi et al realizaron un estudio donde afirman que la producción de citocina de IFN- γ e IL-12 disminuyó marcadamente y la de IL-10 aumentó después de la estimulación con Ag85A M.tb, sin embargo el tratamiento anti-TBC reconstituyó la respuesta en pacientes TBC-DM y TBP, además los contactos en el hogar revelaron una expresión génica de citoquinas similar a la de los pacientes y dos de ellos desarrollaron la enfermedad durante el seguimiento. Por lo tanto en un futuro se podrían usar citoquinas recombinantes para estimulas Ag85A M.tb como un biomarcador y así las respuestas inmunes análogas de los contactos del hogar con los pacientes TBC-DM y PTB pueden ayudar a reconocer a los individuos de alto riesgo. (16)

2.2.2.2 ASPECTOS GENÉTICOS EN EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

Hasta la fecha, aunque no se puede atribuir una clara asociación con genes específicos o funciones genéticas, se ha sugerido que el locus 11p13 situado justo debajo del gen del tumor-1 de Wilms (un gen que regula el receptor de la vitamina D y las vías de IL10) podría estar implicado en la patogénesis de la tuberculosis y la DM. Otros dos genes, HK2 y CD28, parecen estar involucrados. Se han identificado diferentes loci que están estrechamente vinculados a los genes implicados en la señalización inmunológica, y un número de loci candidatos se han asociado directamente con DM o TBC,

como en el cromosoma 18q11.1, donde existe un locus de susceptibilidad para la tuberculosis. Sin embargo, a excepción del receptor de la vitamina D (VDR), no se han identificado ningún loci compartido hasta el momento. Otra función podría atribuirse a ARN mitocondrial, aunque el papel de este en la asociación con la tuberculosis no ha sido totalmente entendido, existe evidencia creciente que sugiere represión de las micobacterias, que pueden reflejar sus características de virulencia y puede ser utilizado como biomarcadores de diagnóstico. (43) Así como Serrano et al identificaron biomarcadores transcripcionales en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) que discriminan a individuos con infección tuberculosa latente (LTBI) de aquellos con tuberculosis pulmonar (PTB) en sujetos con diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM). La evaluación secuencial de los niveles de mRNA de NCF1 y ORM (genes expresados en sangre con funciones relacionadas a la inflamación) como múltiples pruebas de diagnóstico mostraron 95% de sensibilidad (Se) y 80% de especificidad (Sp). Además, FPR2 promete ser un buen biomarcador para la detección de PTB en sujetos con NIDDM (Se = 100%, Sp = 90%). (49)

2.2.3 FACTORES DE RIESGO Y MEDIO AMBIENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y TUBERCULOSIS

El aumento de la incidencia de TBC en las personas con DM parece ser multifactorial. Aunque la diabetes es un factor de riesgo reconocido para la tuberculosis como se reporta en un estudio realizado por Restrepo et al donde los pacientes con diabetes habían sido conscientes de tener diabetes por aproximadamente 8 años en promedio antes de su diagnóstico de tuberculosis, y eran más propensos a reportar comorbilidades clásicamente asociadas con la diabetes que los pacientes sin diabetes, lo cual sugieren que la TBC se desarrolló en pacientes que ya tenían diabetes, sin embargo la tuberculosis también induce una hiperglucemia transitoria que se clasificaría como "diabetes".(50)

La obesidad y la DM, pueden estar implicadas en este aumento de la susceptibilidad a la tuberculosis. Pero también la desnutrición y la inactividad física conducen a los pacientes con TBC estimular la adrenalina, el glucagón y el cortisol al mismo tiempo, lo que aumenta los niveles de glucosa. Evidencia respaldada por estudios en los que después del tratamiento de la TB, la DM o la tolerancia alterada a la glucosa mejoraron. Otro factor es la incidencia de pancreatitis calcificada crónica en pacientes con TBC también podría explicar la tolerancia a la glucosa alterada y el mayor riesgo de DM. Por último, las deficiencias de vitamina A, C y D están relacionadas con un mayor riesgo de DM y TBC. (43)

2.2.3.1 FACTORES DE RIESGO PARA TBC:

Existen diferentes factores relacionados uno de ellos es con el caso índice, es decir la carga bacilar en el esputo, el hogar o los contactos durante el trabajo, de hecho más del 90% de los que tienes contacto con *Mycobacterium tuberculosis* permanecen asintomáticos y tienen una infección latente, con el riesgo de una posible reactivación. También están los factores socioeconómicos y de comportamiento, por ejemplo se ha reportado que la mortalidad por TBC es nueve veces mayor en los fumadores que en los no fumadores y Del mismo modo, el abuso del alcohol es un factor de riesgo bien conocido para la tuberculosis, también es un factor la contaminación del aire en interiores. Existen también factores relacionados con el individuo y uno de los más importantes es la inmunosupresión que abarca enfermedades como infecciones virales, sobre todo VIH, silicosis, enfermedades malignas de órganos linfáticos, insuficiencia renal, uso prolongado de corticoides o medicamentos inmunosupresores , desnutrición, edad temprana, diabetes, trabajadores sanitarios, población carcelaria); factores étnicos; y problemas del sistema de salud. La DM se considera un factor de riesgo independiente para todas las infecciones del tracto respiratorio inferior; el riesgo de

desarrollar TBC parece ser mayor en el primer año después del diagnóstico de DM (41, 43)

2.2.3.2 FACTORES DE RIESGO PARA LA DM

Las diferencias étnicas, culturales, religiosas, de género y socioeconómicas afectan el acceso a la atención médica y el riesgo de diabetes y sus complicaciones. Se considera mayor riesgo a personas mayores de 45 años, la prevalencia de DM-2 es directamente proporcional al incremento de la edad cronológica. (15)

La DM tipo 2 se desarrolla más frecuentemente en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa, en individuos con hipertensión o dislipidemia y en ciertos grupos raciales / étnicos (afroamericanos, nativos americanos, hispanos / latinos y asiáticos americanos). (51)

Existen múltiples factores como los ocupacionales las cuales generen sedentarismo, es decir menos de 150 minutos por semana de moderada intensidad o nula actividad física, mala nutrición o consumo de alimentos con alto índice glucémico y alto valor calórico, o estrés, existen estudios donde refieren existiría un incremento del 30% de riesgo de desarrollar diabetes en las personas de un estrato socioeconómico bajo que trabajan de 55 horas a más por semana, en comparación con los que trabajan de 35 a 40 horas por semana, así como individuos con bajo nivel educativo. También la exposición al humo del tabaco aumente el riesgo de diabetes en ese bebé al llegar a la adultez, al igual que con menores consumos de alcohol producen daños bioquímicos en la célula pancreática. (15)

Existen también factores hereditarios, principalmente en aquellos de primer grado de consanguinidad. Otros factores relacionados a la persona como el síndrome metabólico que incrementa de 3 a 5 veces riesgo de DM, el

sobrepeso y obesidad, el MINSA considera un IMC mayor o igual a 25 kg/m² en adultos, aunque algunos recientes estudios han recomendado reducir el punto de corte del IMC para las pruebas de los americanos - asiáticos a 23 kg / m². (36); también se considera a un perímetro abdominal \geq 88cm. en la mujer y 102cm. en el hombre, según los criterios del III Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EE. UU. (NCEP/ATP III). Dislipidemias como la hipertrigliceridemia ($>$ 250 mg/dl en adultos) y de niveles bajos de colesterol HDL ($<$ 35 mg/dl) están asociados a insulino resistencia. La acantosis nigricans que son hiperpigmentación cutánea que se presenta en pliegues de cuello, axilas, ingle y nudillos secundarios a la resistencia a la insulina y acrocordones, lesiones dérmicas pediculadas que suelen aparecer en las zonas de acantosis nigricans. También tienen riesgo de sufrir esta enfermedad aquellas mujeres con antecedentes obstétricos de Diabetes Gestacional, hijos macrosómicos (RN $>$ 4000 gr), hijos de bajo peso al nacimiento (peso $<$ 2,500gr y/o prematuridad), el riesgo de desarrollar DM-2 aumenta tres veces en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y puede ocurrir a una edad temprana (30 o 40 años). (15)

Todos estos factores se pueden combinar y/o sumar entre ambas patologías aumentando así el riesgo de padecer dicha comorbilidad de forma bidireccional.

2.2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE DM – TBC

El cuadro clínico de los pacientes con la coexistencia de DM-TBC suele ser más severo por factores de inmunosupresión, farmacocinética de los medicamentos diferentes y otras comorbilidades asociadas como hipertensión u obesidad. (35) Por ejemplo en el estudio realizado por Restrepo BI et al, se observó que los pacientes con TBC-DM2 presentaron mayor severidad en los síntomas como tos, hemoptisis (10, 50); además los síntomas generalmente son fiebre alta y escalofríos. (23) Los pacientes

diabéticos mal controlados son aún más propensos de desarrollar la forma grave de TBC pulmonar. (52) Sin embargo existen estudios como el realizado por Park et al, en la cual mencionan que no hubo diferencias en los síntomas clínicos entre diabéticos y no diabéticos, independientemente del estado de control de la diabetes. (53)

En caso de la DM el cuadro clínico también tiene peor presentación, con más síntomas y se debe tener en cuenta que el cuadro clínico de la diabetes mellitus depende de la etapa en la que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico pudiendo ser asintomático, la cual es frecuente en una duración variable de 4 a 13 años, y sintomáticos que pueden ser clásicas o pueden variar según las complicaciones que presenta la persona. Ciertos síntomas, como letargo, fatiga, pérdida de peso, fiebre y pérdida del apetito, son comunes en ambas enfermedades; por lo tanto, en presencia de estos síntomas en los pacientes con DM, el médico puede sugerir un cribado de la TBC, especialmente para los pacientes con DM que experimentan empeoramiento de los niveles de glucosa. (43) En cuanto a la duración de la DM antes de la presentación del paciente con infección de TBC encontraron que los pacientes con dicha comorbilidad habían tenido DM durante al menos 10 años. (36)

La TBC pulmonar es la presentación anatómica más común en la infección por DM / TBC, sin embargo en un estudio de Arabia Saudita sugirió que la enfermedad ósea era más frecuente en DM / TBC en comparación con la TBC no diabética. Al igual que en Turquía destacaron la presentación de espondilitis y enfermedad ósea en pacientes con DM / TBC. (36) A medida que el sistema inmunitario se vuelve más comprometido, la formación de granulomas disminuye y el patrón de TBC se desplaza de la enfermedad pulmonar típica de baciloscopía positiva, cavitaria, de lóbulo superior a la enfermedad atípica de baciloscopía negativa, infiltrativa, de lóbulo inferior pulmonar o de enfermedad extrapulmonar diseminada. (54)

El riesgo de muerte en estos pacientes con TBC-DM es mayor que si solo sufren una enfermedad, al igual que el riesgo de recaída. (35) Firanescu et al también hacen referencia de que el riesgo de muerte, el fracaso del tratamiento y la recaída es significativamente mayor en las personas con TBC y DM, en comparación con las personas sin diabetes. (20) Baghaei et al también encontró que la DM se asocia con signos de PTB más severos con mayores proporciones de positividad de frotis, cavidad y más síntomas. Pero la DM también se asoció con muertes no relacionadas con la tuberculosis y fracaso del tratamiento. (55)

Además existen indicadores de que los pacientes DM-TBC tienen infecciones más graves al momento del diagnóstico como son mayor recuento de leucocitos, manifestaciones más severas de radiografía de tórax, mayor proporción de lesiones cavitarias, frotis positiva de esputo y cargas micobacterianas más pesadas. (13)

2.2.5 DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas patologías es sin dudar de forma separa sin embargo la OMS y múltiples estudios demuestran que este también debe llevarse a cabo en forma bidireccional.

2.2.5.1 DETECCIÓN DE TBC EN PACIENTES DIABÉTICOS

Se debe ofrecer la detección de tuberculosis a todos aquellos pacientes con DM que necesitan aumentar su dosis habitual de insulina, están mal controlados ($HbA1c > 7.0\%$), o tienen una pérdida de peso del 10% y tos persistente, incluyendo radiografía de tórax y una prueba de tuberculina. La OMS recomienda la detección de la tuberculosis en grupos de riesgo, como

las personas que viven en zonas de alta prevalencia, las personas que recibieron tratamiento para la tuberculosis, los presos y el personal penitenciario, los inmigrantes de alta prevalencia de TB y los trabajadores sanitarios. También están en alto riesgo de tuberculosis los contactos cercanos de pacientes con tuberculosis activa conocida o sospechosa, pacientes seropositivos, toxicómanos, residentes y empleados de contextos congregados de alto riesgo, así como infantes, niños y adolescentes expuestos a adultos en categorías de alto riesgo. (23) En un estudio realizado por Mtwangambate et al en Tanzania encontró que la tuberculosis es común entre los adultos tanzanos con diabetes, pero la detección de casos de tuberculosis es un desafío debido a la alta prevalencia de tos no productiva. (56)

2.2.5.1.1 DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS LATENTE

El método diagnóstico utilizado en tuberculosis latente, es decir cuya enfermedad no está activa es la Prueba de Tuberculina, patología que debe ser diagnosticada por el médico tratante. El resultado es positivo si la induración es 10 mm o más para la población en general. Sin embargo se considera 5 mm o más en pacientes con inmunodeficiencias (VIH/SIDA, desnutridos, corticoterapia prolongada, tratamiento antineoplásico, entre otros). Kermansaravi et al afirma que la prueba de la tuberculina tiene la mayor disponibilidad y rentabilidad en los países en desarrollo y sigue siendo la prueba diagnóstica más práctica para la infección latente por tuberculosis incluso en pacientes con diabetes. En su trabajo obtuvieron resultados negativos de la prueba de tuberculina en un cuarto de estos pacientes, sin embargo indicaron que considerar los signos clínicos de la enfermedad tiene un papel importante en el diagnóstico precoz de los pacientes. (57) Mientras que Alkabab et al realizaron pruebas de PPD o prueba de tuberculina donde encontraron mayor porcentaje de negativos que era induración de 0-4 mm, seguido de resultado intermedio con induración de 5-9 mm y positivo en

menor cantidad de ≥ 10 mm, solo algunos fueron sospechosos por presentar síntomas quienes pasaron a pruebas de esputo y radiografía de tórax. (36)

En la Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis del Ministerio de Salud esta descrito los métodos diagnósticos usados en el país; lo cual debe iniciarse con la CAPTACIÓN, es decir detectar sintomáticos respiratorios (SR) que son personas que presentan tos y flema por 15 días o más. (58) posteriormente el diagnóstico de TB es esencialmente radiológico, bacteriológico e inmunológico, y el cultivo sigue siendo el patrón de oro para la confirmación de TB en el laboratorio. (43)

2.2.5.1.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES DIABÉTICOS

El diagnóstico clínico de la tuberculosis pulmonar debe centrarse en el estudio de los pacientes con síntomas respiratorios como son la tos, expectoración, dolor torácico, disnea asociados a síntomas generales. Los síntomas de tuberculosis extra-pulmonar dependen del órgano afectado. (58) Sin embargo según muchos estudios en caso de DM-TBC la presentación clínica suele ser más severa y apariencias radiológicas más atípicas en cuanto a su patrón y distribución (10), es decir que se localizan más en el lóbulo inferior o tienen presentación en múltiples lóbulos y afectación difusa (36); clínicamente, esto es importante porque la tuberculosis del lóbulo inferior puede ser diagnosticada erróneamente como neumonía adquirida en la comunidad o cáncer. (2) Como en un estudio realizado por Wang et al que mostró una frecuencia significativamente mayor de cavitaciones, consolidación con broncograma aéreo masa, neumonía caseosa y las lesiones ocurrió más en lóbulos múltiples, especialmente en las partes raras de la TBC general, como la llingula y la parte superior del pulmón derecho. (23) Además, los pacientes con tuberculosis pulmonar que no tienen afectación del lóbulo superior tienen

menos probabilidades de tener frotis y cultivos de esputo positivo. También se debe destacar en personas mayores ya que ellos tienen más probabilidades de tener una afectación del lóbulo inferior, y se ha sugerido que los cambios preferenciales en la tensión del oxígeno alveolar de lóbulo inferior relacionados con la edad y/o la diabetes mellitus favorecen dicha localización. Dooley y Chaisson encontraron que la enfermedad multilobar o la presencia de múltiples cavidades es más frecuente en los pacientes diabéticos, pero la enfermedad pulmonar inferior raramente es más frecuente en los pacientes diabéticos que en los controles, excepto quizás en pacientes mayores de 40 años; (2) sin embargo Kermansaravi et al encontró que las lesiones pulmonares se encontraban inferiores y presentaban cavitaciones en todos los grupos de edad. (57) Pizzol et al en los estudios radiológicos también indican que la tuberculosis «no diabética» afecta los lóbulos superiores, con infiltrados pulmonares, lesiones cavitarias y linfadenopatía hilar o paratraqueal, mientras que la tuberculosis «diabética» presenta lesiones más extensas, con mayor participación de la pleura parietal y una afectación multilobar, con lesiones confluentes y con mayor frecuencia formas cavitarias, (43) Wang et al también encontró casos de atelectasia; sin embargo los DMTB generalmente no tenían prominencia de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. (43) A diferencia de lo anteriormente mencionado Alisjahbana B et al, también reporta que los pacientes con TB-DM2 son más sintomáticos pero los estudios bacteriológicos y radiológicos no demuestran mayor severidad de la enfermedad con respecto a los pacientes con TB sin diabetes. (59) Al igual que en el estudio realizado por Park et al donde no encontró diferencias en los hallazgos radiográficos o los resultados de la frotis bacteriológico entre los diabéticos controlados y los no diabéticos. Sin embargo, los diabéticos no controlados tuvieron más lesiones cavitarias y mayores tasas de frotis positivo. (53)

2.2.5.1.3 DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS

2.2.5.1.3.1 BACILOSCOPIA DIRECTA:

La muestra de esputo y de otras muestras extrapulmonares es procesada por el método de Ziehl - Neelsen, siguiendo el protocolo del INS.

El informe de resultados de la baciloscopia

Resultados del examen Microscópico	Informe de resultados de baciloscopia
No se observan bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en 100 campos observados	Negativo (-)
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados (paucibacilar)*	Número exacto de bacilos en 100 campos
Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10-99 bacilos en 100 campos)	Positivo (+)
De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados	Positivo (++)
Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados.	Positivo (+++)

* Si se observa de 1 a 9 BAAR en 100 campos microscópicos, leer otros 100 campos microscópicos. Si persiste el resultado se anotará el hallazgo en el registro y la muestra se enviará para cultivo.

Tabla recogida de norma técnica de salud de ESNPCT.

En muchos países en desarrollo, como el África subsahariana, el diagnóstico todavía depende únicamente de la microscopía de baciloscopia, con una tasa de detección de casos tan baja como 52%. (43)

2.2.5.1.3.2 CULTIVO DE MICOBACTERIAS

El cultivo tiene tres indicaciones importantes la primera es la diagnóstica, es decir en cuando tenemos muestras de SR con baciloscopía negativa y radiografía de tórax anormal, aquellas muestras paucibacilar, y muestras clínicas valiosas, es decir biopsia, tejidos y fluidos que sean sospecha de tuberculosis extrapulmonar, la segunda es para el control del tratamiento en caso de muestras de pacientes con persistencia de baciloscopía positiva después del segundo mes de tratamiento con medicamentos de primera línea y muestras mensuales de todos los pacientes en tratamiento por TBC resistente a medicamentos (MDR, XDR y otras TBC resistencias). Y por último se utiliza para realizar pruebas de sensibilidad indirecta en muestras pulmonares o extrapulmonares. En nuestro país existen varios métodos aceptados para el aislamiento de mycobacterias como son los cultivos en medios sólidos Löwenstein – Jensen, Ogawa y agar 7H10; los sistemas automatizados en medio líquido MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) y la prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility). (58)

2.2.5.1.4 DIAGNÓSTICO DE TBC EXTRA-PULMONAR

Se realiza en muestras de tejido o fluido extrapulmonar las cuales deben ser sometidos a baciloscopía, cultivos, prueba de sensibilidad a partir de cultivos positivos y si está disponible pruebas moleculares y tipificación. (58)

2.2.5.1.5 DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS

Para mejorar el diagnóstico, la OMS ha recomendado el uso de Gene Xpert MTB/RIF en todos los entornos, especialmente en los establecimientos de bajos ingresos. Es una prueba automatizada de amplificación de ácidos nucleicos que puede identificar simultáneamente la resistencia a M. tuberculosis y rifampicina, ayudando así en estrategias de tratamiento. (43)

- **Prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility)**

Es una prueba fenotípica de tamizaje directa a partir de muestras de esputo con baciloscopía positiva o negativa, indicada antes o durante el tratamiento anti tuberculosis. Diagnostica de manera simultánea tuberculosis y la resistencia a isoniacida y rifampicina. Los resultados se obtienen en promedio entre 7 a 14 días desde el inicio de la prueba. (58)

- **Prueba Nitrato Reductasa (Griess)**

Es una prueba fenotípica de tamizaje directa que se realiza a partir de muestras de esputo con baciloscopía positiva (una cruz o más). Detecta resistencia a isoniacida y rifampicina. Los resultados se obtienen entre 14 a 28 días desde el inicio de la prueba. (58)

- **Sistema automatizado en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube)**

Es una prueba fenotípica de diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar a partir de muestras de esputo, aspirados bronquiales, aspirado gástrico, líquidos corporales a excepción de sangre y orina, y de tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) en casos de menores de 15 años, en trabajadores y estudiantes de salud, coinfectadas con VIH-SIDA, aquellos con otras comorbilidades como es la diabetes, cáncer, insuficiencia hepática, etc. Y por último en TBC en el sistema nerviosos central y otras muestras extrapulmonares. El resultado se obtiene entre 4 a 12 días desde que el cultivo es informado como positivo. (58)

- **Prueba molecular de sondas de ADN**

Es una prueba molecular directa e indirecta, que detecta mutaciones asociadas a la resistencia a isoniacida y rifampicina, a partir de una muestra de esputo con baciloscopía positiva o cultivos de

mycobacterias positivos. Además de identificar el complejo M. tuberculosis. Los resultados están disponibles en 72 horas desde la recepción de la muestra en el laboratorio. No se debe usar esta prueba para monitorear la respuesta al tratamiento anti tuberculosis ya que puede detectar ADN de bacilos muertos por un tratamiento efectivo. La prueba molecular de sondas de ADN para medicamentos de segunda línea está indicada para identificar TBC XDR en casos de TBC MDR multi-tratados, fracasos a esquemas con medicamentos de segunda línea y en contactos de casos de TBC XDR. (58)

2.2.5.2 DIAGNÓSTICO DE DM EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS

El marco de colaboración de la OMS para la TBC y la DM recomienda el cribado bidireccional de la DM en todos los pacientes con TBC y viceversa. Los pacientes con TBC deben ser examinados para detectar síntomas de diabetes, a saber, polidipsia, poliuria y pérdida de peso. Otros síntomas pueden incluir visión borrosa, debilidad corporal y letargo y mala cicatrización de heridas.

2.2.5.2.1 DIAGNÓSTICO DM

2.2.5.2.1.1 Criterios de diagnóstico – ADA 2016

Criterios diagnósticos para diabetes ADA 2016
Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).
ó
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
ó
Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT.
ó
Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL.

Cuadro recogido de American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. (60)

- **Glucosa en ayunas en plasma venoso (GPA)**
- **Glucosa postprandial en plasma/suero venoso (PG):** niveles de glucosa en sangre a las dos horas de la ingesta de un alimento. (15)
- **Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG):** Es la determinación de la glicemia en plasma venoso a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa anhidra en adultos. Numerosos estudios han confirmado que, en comparación con los puntos de corte de GPA y A1C, el valor de PG de 2 horas diagnostica más personas con diabetes. (60)
- **Hemoglobina glucosilada (HbA1c):** HbA1c, también llamada A1C, es una medida de la cantidad de glucosa unida a la hemoglobina (Hb) en los glóbulos rojos. Cuantos más altos sean los niveles de glucosa durante los 2-3 meses anteriores, mayor será la concentración de A1C. La prueba de A1C se utiliza para controlar los niveles de glucosa de los pacientes que han sido diagnosticados con diabetes. Debe tenerse en cuenta que la prueba se altera en aquellas condiciones que disminuya la vida media del eritrocito como son las hemólisis, uremia, embarazo, anemia ferropénica, portadores de hemoglobinopatías congénitas y aquellos que hayan recibido transfusiones recientes. El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indica que un punto de corte de $A1C \geq 6.5\%$ detecta un tercio más de pacientes con diabetes sin diagnosticar que una prueba de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl. Es importante tomar en cuenta la edad, raza/étnica y la presencia de anemia o de alguna hemoglobinopatía cuando se usa la A1C para diagnosticar diabetes. Los afroamericanos tienen niveles más altos de A1C que los blancos no hispanos. (61) Rospigliosi afirma que la sensibilidad de la HbA1c puede ir desde 65% hasta 88% dependiendo del punto de corte (6,5 o 6,1%) y que además se vio que detecta más que la glucosa al azar, pero en Perú aún no es de fácil acceso. (33, 62) además sirve como marcador de la gravedad de la

enfermedad la cual predispone a enfermedades y complicaciones por ejemplo en Irak Alkabab et al encontró que una HgA1c >8% está muy asociado a desarrollar enfermedad activa de TBC. (36)

- **Glucosa capilar:** no se utiliza con fines diagnósticos pero si como seguimiento y monitoreo. Se utiliza un glucómetro el cual debe estar bien calibrado, las tiras reactivas conservadas.

2.2.5.2.1.2 Criterios de diagnóstico - MINSA PERÚ

Glucemia en ayunas en plasma venoso ≥ 126 mg/dl en dos oportunidades. El ayuno definido como período sin ingesta calórica de por lo menos 8 horas y la persona puede estar asintomática. Entra cada toma de glucosa no debe pasar más de 72 horas.

Glucemia casual medida en plasma venoso ≥ 200 mg/dl asociado a síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso) o crisis hiperglucémico. Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.

Glucemia medida en plasma venoso ≥ 200 mg/dl dos horas después de una carga oral de 75gr. de glucosa anhidra. (15)

2.2.5.2.2 TAMIZAJE DE DM EN PERSONAS CON TBC

Según La Norma Técnica de Tuberculosis en el Perú el tamizaje debe realizarse a toda persona con diagnóstico de TBC utilizando prueba de glicemia en ayunas, ya que es de más fácil acceso y está cubierta por el programa nacional, sin embargo este no es de fácil cumplimiento ya que los pacientes deben estar en ayunas para dicha prueba. (35)

Sin embargo Boillat-Blanco et al estudió como la tuberculosis, al ser una enfermedad infecciosa aumenta la resistencia a la insulina y la hiperglucemia

inducida por el estrés, por lo que puede conducir a un sobrediagnóstico de la DM durante la fase aguda de la tuberculosis, por lo tanto debería confirmarse después del tratamiento de la TBC. Pero de la misma forma es necesario el tamizaje y se optó por usar la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), con su ventaja de no requerir ayuno y exhibir menos variaciones diarias durante períodos de estrés y enfermedad, debido a su vida media de 120 días. (63)

Existe una hiperglucemia transitoria en un gran número de pacientes tuberculosos con diagnóstico precoz de DM y TBC al momento del diagnóstico de tuberculosis. De causa probablemente multifactorial que podría reflejar la inflamación inducida por la tuberculosis, el efecto hiperglucémico del tratamiento de la tuberculosis y la predisposición del paciente. Además, se necesitan estudios para evaluar si los pacientes con tuberculosis con hiperglucemia transitoria tienen un mayor riesgo de desarrollar DM más tarde. En un estudio más amplio realizado en Irán informó que hubo un tercio de los pacientes con un alto nivel de HbA1c en el diagnóstico de tuberculosis, el nivel de HbA1c volvió a la normalidad después de 3 meses de tratamiento de la tuberculosis por lo cual destaca la necesidad de repetir el tamizaje de la DM más tarde en el curso del tratamiento de la tuberculosis. (63)

2.2.5.2.3 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA PREDIABETES– ADA 2016

Criterios diagnósticos para pre-diabetes ADA 2016
Glucosa en ayuno 100 a 125 mg/dL.
ó
Glucosa plasmática a las 2 horas 140 a 199 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
ó
Hemoglobina glicosilada (A1C) 5.7 a 6.4%.

Cuadro recogido de American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. (60)

Harries et al en su estudio muestra registros que pueden ser adaptados en nuestro país para supervisar la detección de la DM en pacientes con tuberculosis y visceversa. (54)

Quarter and year	TB registration no.	Name	TB type and category*	Date of TB registration	Known DM (Y/N)	Family history DM (Y/N)	Date of RBG screening	RBG results	Date of FBG screening	FBG results	Diagnosis DM (Y/N)	Date of referral to DM care	Date of confirmation with DM and entry into DM care

* Smear-positive PTB (SPPTB), smear-negative PTB (SNPTB), extra-pulmonary TB (EPTB), new (N) or re-treatment (R).

Figure 1 DM screening register for TB patients. Ten rows per page (therefore 10 patients per page). If RBG > 6.1 mmol/l (110 mg/dl), do second screen with FBG at next visit. If FBG > 7.0 mmol/l (126 mg/dl), diagnosis = DM and refer to diabetes care. TB = tuberculosis; DM = diabetes mellitus; Y = yes; N = no; RBG = random blood glucose; FBG = fasting blood glucose.

Diabetes registration no. _____

DIABETES TREATMENT CARD AND TUBERCULOSIS SCREENING: YEAR _____

Name: _____ Age: _____ Sex: _____

Date of diagnosis of DM: _____ Type of DM: _____ Current medication: _____

Quarter	Month	Date	Weight kg	Fasting blood glucose mmol/l	Outcome*	Medication†	TB symptom screening performed (Y/N)	Positive TB screening (Y/N)	Referred for TB tests (Y/N)	Diagnosed with TB (Y/N)	TB details
Q1	January										Date of diagnosis
	February										TB: type and category
	March										
Q2	April										TB register no.
	May										
	June										
Q3	July										Date of TB treatment
	August										
	September										
Q4	October										
	November										
	December										

* A = alive in care, DIED = dead, LTFU = lost to follow-up, TO = transferred out.
 † Diet, oral hypoglycaemic drugs; insulin.

Figure 2 Diabetes treatment card and TB screening. DM = diabetes mellitus; TB = tuberculosis; Y = yes; N = no.

Tablas recogidas de “The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis” (54)

2.2.6 TRATAMIENTO DE DM - TBC

La OMS recomienda que los pacientes con enfermedades duales deben ser atendidos por los programas respectivos, en un enfoque integrado de gestión en prevención, detección, manejo y reducción de la carga de la enfermedad. (43)

2.2.6.1 TRATAMIENTO DE LA TBC EN PACIENTES CON DM

En general, los pacientes con TBC y DM no se tratan de manera diferente a los pacientes con TBC única. Es decir deben recibir el tratamiento estándar dispuesta en la Norma Técnica de Salud contra la tuberculosis lo que se describe a continuación:

2.2.6.1.1 Esquema para TBC sensible

Las indicaciones son para aquellos pacientes sin infección de VIH con TBC pulmonar con frotis positivo o negativo, aquellas TBC extrapulmonar a excepción de los con compromiso miliar, del SNC y osteoarticular, y pacientes nuevos o antes tratados que hayan sufrido recaídas o seas abandonos recuperados. (58)

Dosis de medicamentos antituberculosis de primera línea para personas de 15 años o más

Medicamentos	Primera Fase Diaria		Segunda Fase 3 veces por semana	
	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	5 (4-6)	300 mg	10 (8-12)	900 mg
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	2000 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1600 mg		

Tabla recogida de norma técnica de salud de ESNPCT.

2.2.6.1.2 Esquema para TBC extrapulmonar con compromiso del SNC, miliar u osteoarticular:

En este caso el tratamiento tiene una duración de 1 año con 2 fases, la primera de 2 meses con HRZE diario por 50 dosis y la segunda fase de 10 meses con HR diario de 250 dosis. Las dosis de estos medicamentos son las mismas que para TBC sensible para ≥ 15 años; la Isoniacida y Rifampicina son las mismas en primera y segunda fase. En los casos de meningitis, pericarditis y formas miliares deben iniciarse también con corticoterapia

sistémica a dosis de 1 – 1.5 mg/kg/día de prednisona por 2 a 4 semanas y se va disminuyendo el 30% de la dosis por semana hasta su suspensión. (58)

2.2.6.1.3 Esquema para pacientes con TBC - VIH/SIDA:

Esta indicado en pacientes con VIH y TBC pulmonar frotis positivo o negativo, o TBC extrapulmonar sin compromiso del SNC ni osteoarticular y en pacientes VIH nuevos o antes tratados con recaídas o abandonos recuperados.

El esquema debe administrarse durante 9 meses: 50 dosis diarias en la primera fase (de lunes a sábado) con HREZ y 175 dosis diarias en la segunda fase, (de lunes a sábado) con HR. Debe garantizarse el cumplimiento de las 225 dosis programadas. (58)

2.2.6.1.4 Esquema para TBC resistente

Los medicamentos anti-TBC se clasifican en grupos según su eficacia propiedades y evaluación clínica de su efectividad anti tuberculosis.

Grupo	Medicamentos
Grupo 1: Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), Etambutol (E), Pirazinamida (Z), rifabutina (Rfb), estreptomycin (S).
Grupo 2: Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm).
Grupo 3: Fluoroquinolonas	levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx)
Grupo 4: Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS)
Grupo 5: Agentes con evidencia limitada	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulánico(Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem/ cilastatina (lpm/Cln), dosis altas de isoniacida, claritromicina (Clr), tioridazina (Tio)

El esquema de tratamiento inicial debe ser ratificado o modificado dentro de los 30 días calendario de haberse iniciado, de acuerdo a los resultados de la Prueba de Sensibilidad rápida a isoniacida y rifampicina.

Se sabe que la rifampicina es la piedra angular del tratamiento de la tuberculosis. Su acción es dependiente de la concentración y la dosis recomendada que es 10 mg / kg de peso corporal, o 450 mg / día para < 50 kg y 600 mg / día para los > 50 kg, dosis que debe considerarse en los pacientes diabéticos ya que son más pesados y ganan aún más peso durante el tratamiento de la TBC, y existe correlaciones negativas entre el peso corporal y las concentraciones plasmáticas de rifampicina y isoniacida, por lo que el ajuste de la dosis del fármaco, especialmente en la última fase del tratamiento, parece muy relevante para los pacientes con diabetes. (64) Además podría ser necesario aumentar la duración del tratamiento. (43) Requena Méndez et al estudio una población peruana quienes mostraron una farmacocinética de rifampicina diferente a la reportada convencionalmente, con absorción tardía y concentraciones plasmáticas bajas, en la presencia DM. (65) Así también Babalik et al demostraron que la isoniazida y la rifampicina tienen una excelente actividad bactericida y son componentes esenciales de la farmacoterapia de primera línea de la TBC sin embargo las concentraciones séricas de dichos fármacos están bastante reducidas en pacientes con TBC-DM. (66) esta disminución se estima de 50% más bajas en estos pacientes la cual podría deberse al resultado de numerosos factores, incluyendo la genética del huésped relacionada con el transporte xenobiótico y el metabolismo, pero también puede ser secundaria a una disminución de la secreción gástrica de ácido clorhídrico produciendo disminución de la absorción gastrointestinal, o aumento en la distribución volumétrica. Los otros 2 fármacos de primera línea como son la pirazinamida y etambutol no tienen disminución de las concentraciones plasmáticas en los pacientes DM- TBC. Por todo lo mencionado es necesaria la optimización de las dosis de isoniazida y rifampicina mediante la monitorización terapéutica de fármacos. (64, 66, 67)

2.2.6.2 TRATAMIENTO DE LA DM EN PACIENTES CON TBC

Aún existe incertidumbre sobre las estrategias óptimas de tratamiento de DM en pacientes con TBC. (43) Actualmente existen muchos antidiabéticos disponibles y dentro de los más importantes y más utilizados en nuestro medio son los secretagogos de insulina (sulfonilureas y meglitinidas), biguanida (metformina), tiazolidinedionas (TZD) e insulina. Sin embargo no todos estos son beneficiosos ni aportan en el tratamiento de la DM en pacientes TBC como sucede con los derivados de sulfonilureas y las TZD que son metabolizadas por las enzimas citocromo P450 (CYP) en el hígado. Al igual que la rifampicina que es un poderoso inductor de estas enzimas, fármaco que puede causar hiperglicemia directa o indirectamente al interaccionar con fármacos orales como los mencionados y conducir al metabolismo acelerado y reducir el efecto del tratamiento antidiabético, ya que los niveles plasmáticos varios de estos fármacos son significativamente más bajos cuando se coadministran con rifampicina. A diferencia de este la isoniazida es un inhibidor de algunas enzimas inducidas por la rifampicina, especialmente la CYP2C9 que es relevante para el metabolismo de las sulfonilureas (gliburida y glipizida). Sin embargo, el efecto inductivo de la rifampicina generalmente supera el efecto inhibidor de la isoniazida en la misma enzima, de modo que el efecto general de la isoniazida más la rifampicina es probablemente una disminución en las concentraciones de otros fármacos como son las tiazolidinedionas una de ellas la rosiglitazona que es metabolizada en gran parte por el CYP2C8, y pioglitazona. La nateglinida, un secretagogo de insulina de acción corta administrado para prevenir la hiperglucemia posprandial, se metaboliza mediante bio transformación oxidativa, con participación de CYP2C9 y CYP3A4, lo cual su efecto hipoglicémico también disminuye pero en menor proporción, al igual que la Repaglinida. Es improbable que otros fármacos de primera línea como la pirazinamida y el etambutol interactúen con cualquier fármaco antidiabético, pero las fluoroquinolonas, especialmente la gatifloxacin, se asocian con hiper e hipoglucemia. (2, 64)

Con estos datos podemos decir que para tener un tratamiento óptimo debería evitarse los derivados de sulfonilureas y tratar la DM con dieta, modificaciones de estilo de vida, metformina e insulina, ya que estos dos últimos medicamentos tienen pocas interacciones con los fármacos anti-TBC. (68)

La **Terapia Inicial** debe darse con los cambios de estilo de vida, con una meta de actividad física de 150 min / semana mínimo, y la pérdida de peso aconsejaría para perder un mínimo del 7% del peso corporal. Cuando los esfuerzos de estilo de vida por sí solos no logran ni mantienen las metas glicémicas, se sugiere hipoglicemiantes orales. (69) La metformina, que no es metabolizada por la rifampicina, podría ser una buena alternativa. Este es un fármaco de primera elección para el tratamiento de la DM-2, porque es eficaz, reduce el peso y disminuye el riesgo cardiovascular (1). Sugiere que la metformina se puede continuar con seguridad hasta la tasa de filtración glomerular (GFR) de 45 mL / min / 1,73m² o incluso 30 mL / min / 1,73 m². (70) Existe nuevo enfoque para potenciar el tratamiento de la tuberculosis que es aumentar las respuestas inmunitarias protectoras del huésped y aumentar la eficacia de los fármacos anti-TBC convencionales. (71) Tal como Shinghal et al encontró en la metformina (MET) que reduce el crecimiento intracelular de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) por activación de una AMPK (adenosina monofosfato activado proteína quinasa) de manera independiente. Además controla el crecimiento de cepas de Mtb resistentes a los fármacos, aumenta la producción de especies de oxígeno reactivo mitocondrial y facilita la fagosoma-fusión de los lisosomas. También mencionan que existe un control mejorado de la infección por Mtb y una disminución de la gravedad de la enfermedad, datos que indican que la MET es un promotor candidato huésped-terapia adyuvante para mejorar el tratamiento eficaz de la TBC. (72) Sin embargo la desventaja de la metformina cuando se combina con fármacos antituberculosos es que hasta el 30% de los pacientes pueden experimentar efectos secundarios gastrointestinales, lo que podría conducir a la falta de adherencia y al mal resultado del tratamiento. (64)

El siguiente escalón en el tratamiento en diabéticos en general es la **terapia combinada**, se recomienda que tengan mecanismos de acción complementarios y considerar que sus efectos sobre la hiperglucemia sean sumatorios. (41) considerar cualquiera de las siguientes combinaciones cuando la meta de A1C no se logra después de 3 meses: metformina y una de estas seis opciones de tratamiento: sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor GLP-1 o insulina basal. En caso de obesidad están especialmente indicados los iSGLT2 y los análogos de GLP-17. En lugar de sulfonilureas pueden usarse secretagogos agresivos (meglitinidas) en pacientes con horarios de comidas irregulares o aquellos que desarrollan hipoglucemia posprandial. Para todos los pacientes, considere iniciar el tratamiento con una combinación doble cuando A1C es > 9% (75 mmol / mol) para alcanzar más rápidamente el nivel A1C objetivo. (70)

Sin embargo en Perú la **insulinoterapia** es la recomendada en pacientes con DM-TBC, (35) ya que al efecto de la rifampicina y la INH sobre el metabolismo de la insulina, es poco probable que sea importante ya que la insulina se degrada principalmente en el hígado por hidrólisis de conexiones disulfuro entre las cadenas A y B a través de la acción de la enzima degradante de la insulina. (64) Dooley y Chaisson sin embargo hacen referencia que los requerimientos de insulina podrían aumentar cuando se usa rifampicina. (2) Entonces se debe iniciar la terapia con insulina (con o sin agentes adicionales) en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada y niveles de glucosa en sangre marcadamente sintomáticos y / o A1C elevados. Para los pacientes con diabetes tipo 2 que no están alcanzando los objetivos glucémicos, se deben iniciar rápidamente la terapia con insulina. (70)

Se deben considerar las toxicidades traslapadas ante la coadministración de tratamiento para TBC-DM, como la neuropatía periférica causada por el

tratamiento con isoniazida, motivo por el cual en todo paciente con esta comorbilidad debe recibir suplemente de piridoxina o vitamina B6 a dosis de 50 mg/d de forma profiláctica. (2, 58) Todos los pacientes diagnosticados con estas dos patologías deben ser evaluados mensualmente por un endocrinólogo o médico consultor según lo establecido en la Norma Técnica del Perú. (58)

2.2.6.3 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO DM-TBC

Uno de los principales métodos para medir la duración y la efectividad del tratamiento para TBC es mediante la prueba de esputo, la cual debe ser negativo al segundo mes de tratamiento recomendado por la OMS. (73) Sin embargo muchos estudios avalan que aquellos pacientes con diagnóstico de TBC-DM tardan más en la conversión del esputo persistiendo positivo a los dos meses y esto se asocia aún más si tiene valores de HbA1c ≥ 7 , ya que la diabetes altera la inmunidad a la tuberculosis, lo que conduce a mayores cargas mycobacterianas basales y a tiempos más largos para la conversión del cultivo, esta conversión tardía se asocia además a mayor riesgo de recaída. (35, 36, 64, 74) En un estudio realizado en Perú por Magee et al. Encontraron que el tiempo medio para la conversión del cultivo fue de 152 días y la mediana fue de 171 días hasta la conversión del cultivo de TBC en pacientes con DM, sin embargo los que tenían control documentado de la diabetes durante el tratamiento de la TBC convirtieron los cultivos de TBC de positivos a negativos más rápidamente que aquellos sin ningún registro de control de diabetes. (32) También desarrollaron estudios donde demuestran que para lograr la cura de TBC-DM se necesita más de 6 meses de tratamiento. (25)

Magee et al además demostraron que la mayoría de pacientes con TBC-DM que tuvo resultado favorable de tratamiento recibieron medicamentos para la diabetes durante el tratamiento de la TB en comparación con aquellos con un

resultado de tratamiento de la TBC pobre, medicamentos que fueron hipoglicemiantes orales, o combinado con insulina y en menor proporción aquellos con solo insulina. (32) Boillat-Blanco et al determinaron que los pacientes con hiperglucemia de ayuno en el diagnóstico de tuberculosis tenían un mayor riesgo de fracaso o muerte en el tratamiento de la tuberculosis por lo cual el control glicémico a corto plazo con insulina se ha relacionado con un mejor resultado, actualmente se habla de la metformina que es una terapia antituberculosa adjunta potencialmente útil ya que mejora la inmunidad específica del hospedero de *Mycobacterium tuberculosis* y reduce la inflamación, mejorando el resultado de la tuberculosis. (63)

En cuanto al fracaso de tratamiento anti-TBC hay estudios que demuestran que en pacientes con DM es más dado por el mayor riesgo de incumplimiento en el tratamiento anti TBC, a diferencia de TBC sin diabetes. (36) Dooley y Chaisson afirma que esta asociación presenta mayor riesgo de fracaso o muerte y la mayoría de causas respiratorias como la insuficiencia respiratoria y muy pocos por causa de la diabetes como es el coma diabético. Sin embargo, si el manejo agresivo de la diabetes mellitus mejoraría la respuesta al tratamiento sigue siendo poco claro. Además, como no se informan las causas de muerte en la mayoría de los estudios, no se sabe si el exceso de mortalidad se explica por el aumento de la gravedad de la tuberculosis en los pacientes diabéticos o por la existencia de comorbilidades atribuibles a la diabetes mellitus agravada por la edad más avanzada. (2) Los pacientes con DM son más propensos a morir durante un primer tratamiento de TBC y en el período previo al diagnóstico de recaída. Por lo tanto, los pacientes con DM pueden ser menos propensos a tener tuberculosis recurrente que los pacientes sin DM debido a la pérdida de riesgos competidores. (75)

También es posible que la TBC pueda inducir intolerancia a la glucosa y también deteriorar el control glucémico en sujetos con diabetes. (76) Por lo tanto un tratamiento exitoso sólo puede lograrse asegurando un buen cumplimiento del tratamiento tanto para la TBC como para la DM. La

interrupción del tratamiento de la tuberculosis puede conducir a enfermedades prolongadas y discapacidades, facilitar la transmisión de la tuberculosis y favorecer el desarrollo de resistencia a los medicamentos. Por otro lado, el control glucémico óptimo evita todas las enfermedades bien conocidas relacionadas con la DM, como la retinopatía, la insuficiencia renal y la neuropatía. (43)

2.2.6.4 RESISTENCIA A FARMACOS ANTITUBERCULOSIS EN PACIENTES DIABÉTICOS

En varios estudios se encontró que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis resistente y multirresistente a fármacos. (14, 22, 77) Según la OMS, la TBC-MDR se define como infección con *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia in vitro a por lo menos isoniazida y rifampicina. La TBC resistente a fármacos se definió como *M. tuberculosis* con resistencia in vitro a cualquier fármaco antituberculoso de primera línea. Según Magee et al los pacientes TBC-DM en el Perú están en riesgo de TBC-MDR y la detección de resistencia a los fármacos entre la TBC-DM es el primer paso importante para diagnosticar eficazmente la TBC-MR en este grupo. (32) Abdelbary et al también demostraron que los pacientes TBC-DM tenían más probabilidades de presentar TBC pulmonar (vs extrapulmonar) y tenían tasas más altas de casos resistentes a los fármacos. (78) Zhang y sus colegas creen que los pacientes diabéticos tienen una mayor carga bacilar, debilidad de los pacientes diabéticos o desnutrición y trastornos metabólicos. Motivos por lo cual hay mayor la frecuencia de la TBC multirresistente (MDR-TBC) y tuberculosis extensamente resistente a los fármacos (XDR-TBC). Esto sugiere que los pacientes con tuberculosis pulmonar complicados con DM pueden necesitar tratamiento con un régimen antituberculoso más largo y más intensivo y deben ser cuidadosamente seguidos para la TBC-MDR. (23) Pérez Navarro et al mostraron que un mecanismo importante para la aparición de resistencia es la mutación aleatoria en el genoma bacteriano y

la presión de selección por los fármacos antituberculosos. Los pacientes con TBC pulmonar con cargas mycobacterianas más elevadas al inicio del tratamiento pueden tener mayor probabilidad de mutación bacilar y la aparición de TBC-MR. (32) Todo esto predispone al paciente a un aumento significativo de morbilidad y mortalidad en comparación con la tuberculosis susceptible a fármacos. Sin embargo existen estudios donde hacen referencia que no existe asociación entre la DM y la TBC-MDR. (36) En un estudio realizado en Perú demostraron también lo mencionado; sin embargo, una proporción significativa de pacientes con tuberculosis resistente tenían contacto domiciliario, incluyendo TBC-MDR. (32)

2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

EDAD: Tiempo de vida en años cumplidos de la persona evaluada.

SEXO: Dependiente de la constitución cromosómica. Características físicas que diferencian a una mujer de un varón.

IMC: Relación entre la talla y el peso (Peso (Kg)/ Talla (m²)) que se expresa como IMC, Se considera: Desnutrido < 18.5, Normal 18.5 – 24.9, Sobre peso 25 – 29.9, Obeso ≥ 30. Para el presente estudio se dividió en IMC < 25 kg/m² e IMC ≥ 25 kg/m²

HEMOGLOBINA GLICOSILADA: Cantidad de HbA1c encontrada en los análisis séricos de cada paciente.

- Glicemia Controlada: Nivel de HbA1c ≤ 7
- Glicemia no controlado: Nivel de HbA1c >7

TRATAMIENTO DE DM2: Terapia recibida para tratar la Diabetes Mellitus tipo 2

CONTACTO TBC: Persona que tiene o ha tenido exposición con un caso índice diagnosticados de tuberculosis en los tres meses previos al diagnóstico. Los contactos pueden ser: o Personas que comparten o compartieron el mismo domicilio con el caso índice con TBC o Personas que no comparten el domicilio del caso índice, pero que frecuentaron el mismo espacio: vecinos, parejas, compañeros de estudio o trabajo, entre otros.

DIABETES MELLITUS TIPO 2: Glucemia en ayunas en plasma venoso igual o mayor a 126 mg/dl, en dos oportunidades. No debe pasar más de 72 horas entre una y otra medición.

TUBERCULOSIS (TBC): Casos confirmados incluyen individuos con frotis positivo de esputo, cultivo de esputo positivo, o lesiones pulmonares de tuberculosis que había sido confirmado por el examen patológico

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS GENERAL

Existen factores de riesgo asociados a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016.

3.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

El sexo y la edad son factores asociados a la comorbilidad DM-TBC.

El IMC elevado es el principal factor asociado a la comorbilidad del binomio DM-TBC.

Un alto nivel de hemoglobina glicosilada es el principal factor asociado a la comorbilidad DM-TBC.

El tipo de tratamiento de DM antes del diagnóstico de TBC está asociado a la comorbilidad DM-TBC.

El contacto con TBC está asociado a la comorbilidad DM-TBC.

3.4 VARIABLES: INDICADORES

Se utilizaron las siguientes variables.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Comorbilidad DM-TBC
- Diabetes mellitus tipo 2

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Sexo
- Índice de masa corporal
- Hemoglobina Glicosilada
- Tratamiento de DM2
- Contacto TBC

Las variables utilizadas en el estudio de manera detallada, donde se encuentra la descripción de su denominación, tipo, naturaleza, medición, indicador, unidad de medida, instrumento, medición se puede visualizar en la Matriz de Operacionalización de Variables (**ver anexo 1**).

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es de tipo Observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles.

4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de esta investigación es un estudio de casos y controles, donde se utilizaron los datos de las historias clínicas recogidas en las fichas de recolección de datos de pacientes que se atendieron en los consultorios de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue.

4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.3.1. POBLACIÓN:

CASOS:

La población fue constituida por pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis, en cualquiera de sus presentaciones clínicas, que acuden a consultorio externo de endocrinología actualmente también ubicado en el Centro de Excelencia para el Control de la Transmisión de la Tuberculosis del Hospital Nacional Hipólito Unánue, Lima-Perú.

Para el diagnóstico de la diabetes mellitus se usaron los criterios diagnósticos emitidos por el Ministerio de Salud de nuestro país, incluido uno de los siguientes:

a. Glucemia en ayunas en plasma venoso \geq a 126 mg/dl, en dos oportunidades. Entre una y otra medición no debe pasar más de 72 horas. El ayuno se define como un período sin ingesta calórica de al menos 8 horas. La persona puede estar asintomática.

b. Síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucemia y una glucemia casual medida en plasma venoso \geq de 200 mg/dl. Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

c. Glucemia medida en plasma venoso \geq a 200 mg/dl dos horas después de una carga oral de 75gr. de glucosa anhidra.

Para el diagnóstico de tuberculosis se tomó de la Directriz para el Programa Nacional de Control de la TBC emitida por el Ministerio de Salud, los casos confirmados TBC incluyeron individuos que tenían frotis positivo de esputo, cultivo de esputo positivo, o lesiones pulmonares de tuberculosis que había sido confirmado por el examen patológico.

CONTROLES:

Pacientes diagnosticado con Diabetes Mellitus tipo 2 con los mismos criterios utilizados para los casos, pero sin diagnóstico de Tuberculosis.

4.3.2. MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculará a partir de una prevalencia esperada del 5.2%, el cual con un alfa del 5% y un nivel de confianza del 95% nos da un tamaño de muestra de 76 pacientes, numero al cual se le sumara el 20% previendo una tasa de rechazo, lo cual da como resultado el tamaño de muestra de 92. El tipo de muestreo a realizar será un muestreo no probabilístico por conveniencia para los casos y controles. Se mantendrá una relación aproximada de dos controles por cada caso.

4.3.3. UNIDAD DE ANÁLISIS

Paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus atendidos en el Programa de Control de Tuberculosis en el consultorio de endocrinología actualmente localizado en el centro especializado de control de transmisión de tuberculosis (CENEX) del HNHU.

4.3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CASOS

Se incluirán a:

- Pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016.
- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Pacientes que estén en tratamiento, hayan recibido tratamiento completo o hayan fallecido a causa de tuberculosis durante el período enero 2010 - junio 2016.

Se excluirán a:

- Pacientes con alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica.
- Paciente con infección por el VIH.
- Paciente con diagnóstico de insuficiencia renal terminal.
- Paciente con patologías que alteren el peso real como edemas.
- Ser menor de 15 años de edad.
- Historia Clínica incompleta, ilegible.

CONTROLES

Se incluirán a:

- Pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin tuberculosis atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016.
- Pacientes mayores de 15 años.

Se excluirán a:

- Pacientes con alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica.
- Ser menor de 15 años de edad.
- Paciente con infección por el VIH.
- Paciente con diagnóstico de insuficiencia renal terminal.
- Paciente con patologías que alteren el peso real como edemas.
- Historia Clínica incompleta, ilegible.

4.4. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

La elaboración de esta tesis empezó con la presentación y levantamiento de correcciones del presente proyecto de tesis a los responsables pertinentes de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, una vez hecho esto, se procedió a solicitar la autorización de la misma. Enseguida, se solicitaron los permisos necesarios en la misma sede del Hospital Nacional Hipólito Unánue, donde se recolectaron los datos.

Se hizo una visita previa donde se reconoció el Hospital y los lugares específicos donde se realizó la recolección de los datos (ANEXO N° 2). Previa identificación de la Historia Clínica y tarjetas de control de asistencia y

administración de medicamentos del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT). Se seleccionaron para el estudio los casos con Diabetes mellitus ya reconocida o debut que desarrollaron tuberculosis y que ingresaron a tratamiento regular y supervisado del PNCT; revisando los registros del consultorio externo de endocrinología que actualmente cuenta con uno dentro del Centro de Excelencia para el Control de la Transmisión de la Tuberculosis del Hospital Nacional Hipólito Unánue, Lima-Perú en el período comprendido entre enero del 2010 a junio del 2016.

4.5. INSTRUMENTOS

La información fue recolectada de las historias clínicas de los casos previamente seleccionados mediante fichas especialmente diseñadas para los objetivos del estudio, con los datos relacionados al curso y control metabólico de la Diabetes Mellitus y la evolución de la tuberculosis.

4.6. PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN

El proyecto de tesis aprobado fue evaluado por el comité de ética de la Universidad Ricardo Palma, y una vez aprobado fue aplicado para la recolección de datos.

Además, se ha usado un método de investigación coherente con el problema y la necesidad social, con la selección de los sujetos, los instrumentos y las relaciones que establece el investigador con las personas. Así como también, un marco teórico suficiente basado en fuentes documentales y de información. La elección de la población en este estudio debe asegurar que esta es escogida por razones relacionadas con las interrogantes científicas. Por lo tanto se ha incluido en la selección de la población a los que pueden beneficiarse de un resultado positivo

4.7. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron tabulados en una base de datos en Microsoft Excel 2010® y procesados con software estadístico IBM SPSS v.22 (Statistical Package for Social and Sciences). Se utilizó primero la estadística descriptiva; los datos cuantitativos fueron resumidos en medidas de tendencia central como medias y desviaciones estándar, previa verificación de la distribución normal de las variables y los datos cualitativos fueron resumidos como proporciones y porcentajes. Finalmente se utilizó la prueba χ^2 (chi cuadrado) con p significativa $<0,05$, posteriormente el análisis inferencial para determinar el grado de asociación entre las variables de este estudio de casos y controles se hizo con el cálculo del odds ratio (OR) y un nivel de confianza de 95%.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 RESULTADOS

De los 270 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 incluidos en el estudio 90 desarrollaron tuberculosis formando parte de los casos y 180 cumplieron los criterios como controles.

Del total de los pacientes 56,3%(152) fueron mujeres y 43,7% (118) fueron varones. La mayoría de los que desarrollaron DM-TBC fueron de sexo masculino con 54,4% (49) a diferencia de los controles que fue en menor porcentaje es decir un 38,3% (69), en cuanto a las de sexo femenino fue mayor en los controles, es decir 61,7% (111) y solo el 45,6% (41) hicieron DM-TBC. Se realizó la prueba de chi cuadrado donde revela asociación entre el sexo masculino y la DM-TBC con un valor de 6,33 y un p 0,014 y se encontró un odds ratio de 1,923 con intervalo de confianza del 95% entre 1,152-3,209), con estos resultados estadísticamente significativos se concluye que los varones tienen 1,92 veces más riesgo de desarrollar dicha comorbilidad.

Tabla 1. Género como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

			DESARROLLO DE DM-TBC		Total
			DM-TBC	DM	
GENERO DEL PACIENTE	MASCULINO	Recuento	49	69	118
		%	54,4%	38,3%	43,7%
	FEMENINO	Recuento	41	111	152
		%	45,6%	61,7%	56,3%
TOTAL	Total	Recuento	90	180	270
		%	33,3%	66,7%	100,0%

OR: 1,923

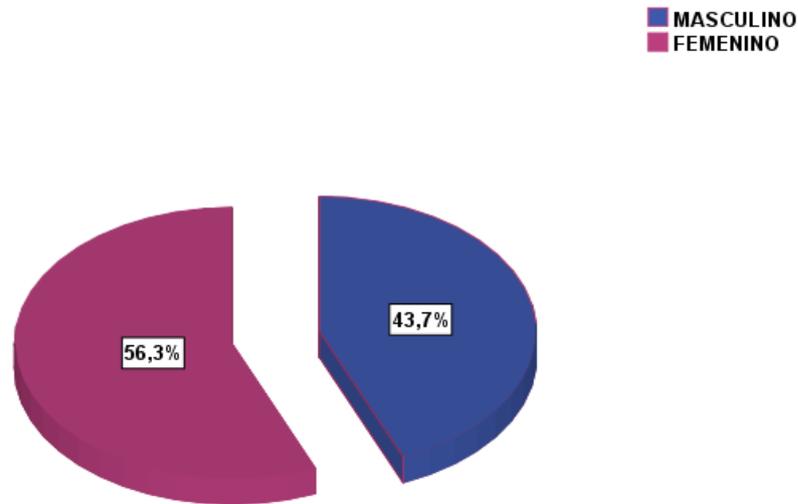
IC 95%: 1,152-3,209

Chi2: 6.330

p. 0, 014

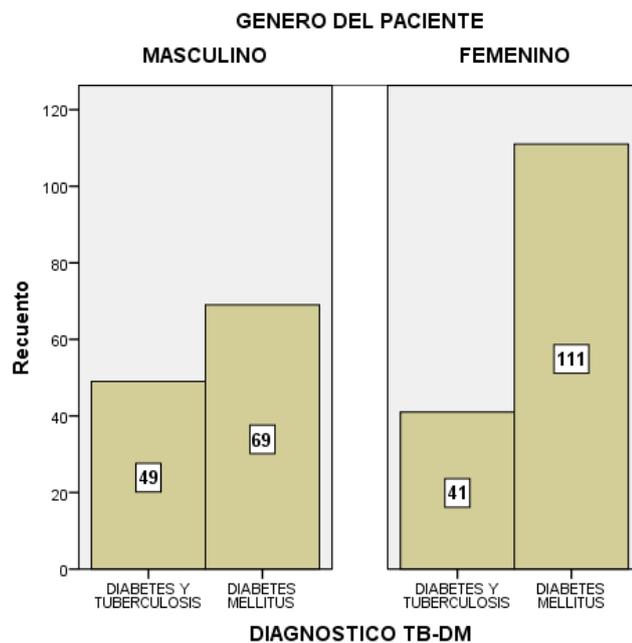
FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 1. Género como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 2. Género como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Con respecto a la edad, en el análisis descriptivo se encontró que el total de los pacientes tenían una media de 49,54 años \pm DE 14,712 con un mínimo de 20 y un máximo de 78 años, estos valores difieren un poco al ser analizados por separados como casos y controles obteniéndose en los DM-TBC una media mayor de 54,20 años \pm DE 13,177 con un mínimo de 29 y máximo de 78 años, a diferencia de los controles que se obtuvo mayor media de 47,67 años \pm DE 14,749 pero con un mínimo de 25 y máximo de 78 años. En cuanto a las frecuencias, del total de los estudiados el 73,3% (198) fueron \geq 35 años y solo el 26,7% (72) fueron $<$ 35 años. Los pacientes con DM-TBC eran en su mayoría \geq 35 años con 83,3% (75) a diferencia de los $<$ 35 años solo era un 16,7% (15), similar a los controles 31,7% (57) tenían $<$ 35 años y 68,3% (123) eran \geq 35 años. Sin embargo al tener las frecuencias dividido en grupos etáreos en rangos de 10 años, se obtuvo que el mayor porcentaje se encontró en pacientes de 55 a 64 años con 32,2% (29) de todo los DM-TBC, del total de los diabéticos sin TBC se obtuvo un porcentaje alto sin embargo fue menor al de los que desarrollaron DM-TBC con 22,8% (41) y se encontró un 31,7% (57) pacientes entre 25-34 años, porcentaje mayor al encontrado en los casos que fue el 16,7 % (15). Entonces se tiene que la mayoría de los pacientes con DM-TBC se encuentran en edades de 55 y 64 años, seguida de aquellos pacientes de \geq 65 años, lo que sugiere que el diagnóstico DM-TBC aumenta directamente proporcional a la edad. Pero ocurre similar en los pacientes que no tenían TBC, que a pesar de tener un valor alto en aquellos en edades entre 25 y 34, siguen estando la mayoría en aquellos \geq 35 años, y siendo la mayoría aquellos de 55 a 64 años. Se realizó la prueba de chi cuadrado donde revela asociación entre la edad \geq 35 años y la DM-TBC con un valor de 6,903 y un p 0,009 y se encontró un odds ratio de 2,317 con intervalo de confianza del 95% entre 1,225-4,382, con estos resultados estadísticamente significativos se concluye que los \geq 35 años tienen 2,31 veces más riesgo de desarrollar dicha comorbilidad. A pesar de que el diagnóstico de diabetes aumenta con la edad se tiene que más diabéticos mayores de 35 años desarrollan DM-TBC, a diferencia de aquellos menores de 35 años, esto sucede por aumento de las proporciones.

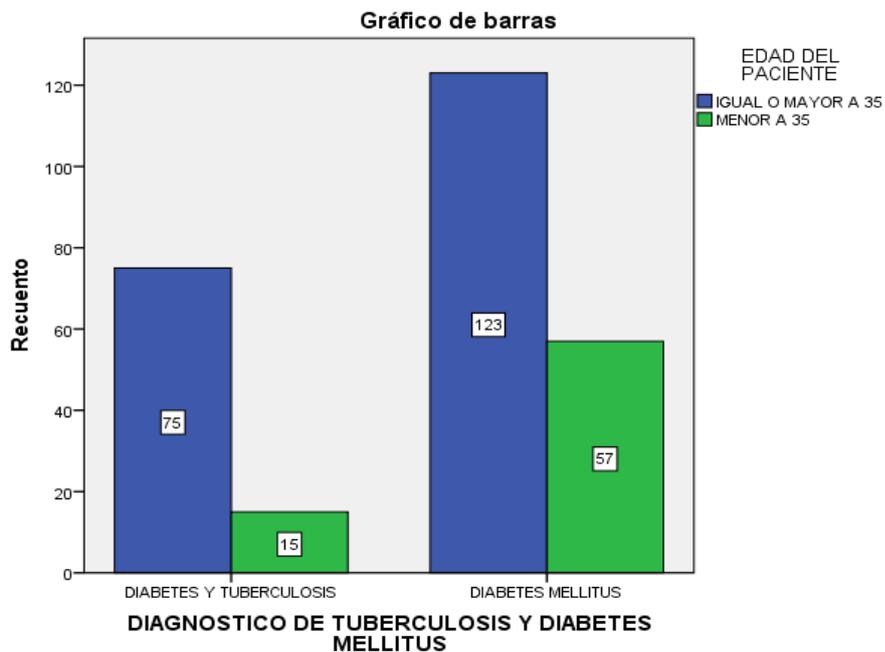
Tabla 2. Edad como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

			DESARROLLO DE DM-TBC		Total	
			DM-TBC	DM		
EDAD DEL PACIENTE	≥35 AÑOS	Recuento	75	123	198	
		%	83,3%	68,3%	73,3%	
	<35 AÑOS	Recuento	15	57	72	
		%	16,7%	31,7%	26,7%	
TOTAL		Total	Recuento	90	180	270
			%	33,3%	66,7%	100,0%

OR: 2,317 IC 95%: 1,225-4,382 Chi2: 6,903 p. 0, 009

FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 3. Edad como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Tabla 3. Edad como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

			DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS Y DIABETES MELLITUS		Total
			DIABETES Y TUBERCULOSIS	DIABETES MELLITUS	
GRUPOS DE EDAD	25-34	Recuento	15	57	72
		%	16,7%	31,7%	26,7%
	35-44	Recuento	7	21	28
		%	7,8%	11,7%	10,4%
	45-54	Recuento	17	29	46
		%	18,9%	16,1%	17,0%
	55-64	Recuento	29	41	70
		%	32,2%	22,8%	25,9%
	≥65	Recuento	22	32	54
		%	24,4%	17,8%	20,0%
Total		Recuento	90	180	270
		% d	100,0%	100,0%	100,0%

FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Con lo que respecta al IMC, en el análisis descriptivo se encontró una media de 25,15 kg/m² ± 5,349 de desviación estándar, mediana 24 kg/m² y moda de 24 kg/m². Difieren un poco en cuanto a casos y controles teniendo que la media es mayor en los casos con 26,86 DE ± 5,152 y los controles 24,3. En cuanto a las frecuencias se encontró que del total de pacientes 38,9% (105) tenía un IMC ≥ 25 kg/m² y aquellos con IMC < 25 kg/m² fueron el 61,1% (165), los pacientes con DM-TBC eran en su mayoría ≥ 25 kg/m² con 58,9% (53) a diferencia de los < 25 kg/m² que fue 41,1% (37), en los controles 28,9% (52) tenían IMC ≥ 25 kg/m² y el 61,1% (53) tenían < 25 kg/m². Se realizó la prueba de chi cuadrado donde revela asociación entre el IMC ≥ 25 kg/m² y la DM-TBC con un valor de 22,722 y un p 0,000 y se encontró un odds ratio de 3,526 con intervalo de confianza del 95% entre 2,077-5,986, con estos resultados estadísticamente significativos se concluye que los ≥ 25 kg/m² tienen 3,526 veces más riesgo de desarrollar dicha comorbilidad.

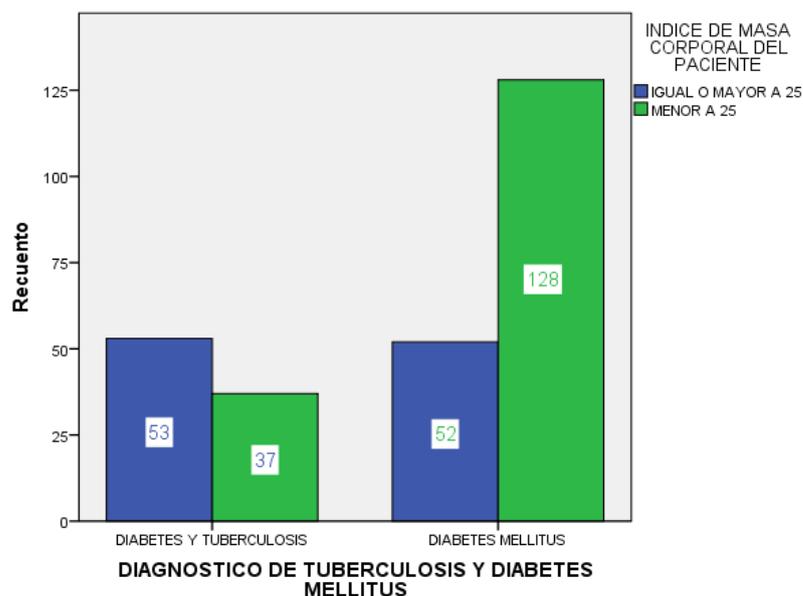
Tabla 4. IMC como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

			DESARROLLO DE DM-TBC		Total
			DM-TBC	DM	
IMC PACIENTE	≥ 25 kg/m ²	Recuento	53	52	105
		%	58,9%	28,9%	38,9%
	< 25 kg/m ²	Recuento	37	128	165
		%	41,1%	71,1%	61,1%
TOTAL	Total	Recuento	90	180	270
		%	33,3%	66,7%	100,0%

OR: 3,52 IC 95%: 2,077-5,986 Chi2: 22,722 p. 0,000

FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 4. IMC como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Con respecto a la hemoglobina glicosilada en el análisis descriptivo se encontró que el total de los pacientes tenían una media de 9,056% \pm DE 2,584 con un mínimo de 4,5% y un máximo de 17 %, estos valores son muy similares al ser analizados por separados como casos y controles, teniendo mayor nivel en los DM-TBC (casos) con una media de 9,730% \pm DE 2,706, a diferencia de los controles que se obtuvo menor valor con una media de 8,674% \pm DE 2,464. En cuanto a las frecuencias, del total de los estudiados el 57,8% (156) tenía HbA1c \geq 7% y 42,2% (114) tenía < 7%, la mayoría de los que desarrollaron DM-TBC tuvieron HbA1c \geq 7% con 70% (63) a diferencia de los controles que fue en menor porcentaje es decir un 51,7% (93), en cuanto a los que tenía <7% la mayoría fue en aquellos sin DM-TBC (controles) con 48,3% (87) y los casos fueron 30% (27). Se realizó la prueba de chi cuadrado donde revela asociación entre la HbA1c \geq 7% y la DM-TBC con un valor de 8,267 y un p 0,006 y se encontró un odds ratio de 2, 183 con intervalo de confianza del 95% entre 1,275-3,736, con estos resultados estadísticamente significativos se concluye que aquellos con HbA1c \geq 7% tienen 2,18 veces más riesgo de desarrollar dicha comorbilidad.

Tabla 5. Hemoglobina Glicosilada como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

			DESARROLLO DE DM-TBC		Total
			DM-TB	DM	
HEMOGLOBINA GLICOSILADA DEL PACIENTE	≥ 7	Recuento	63	93	156
		%	70,0%	51,7%	57,8%
	< 7	Recuento	27	87	114
		%	30,0%	48,3%	42,2%
TOTAL	Total	Recuento	90	180	270
		%	33,3%	66,7%	100,0%

OR: 2,183

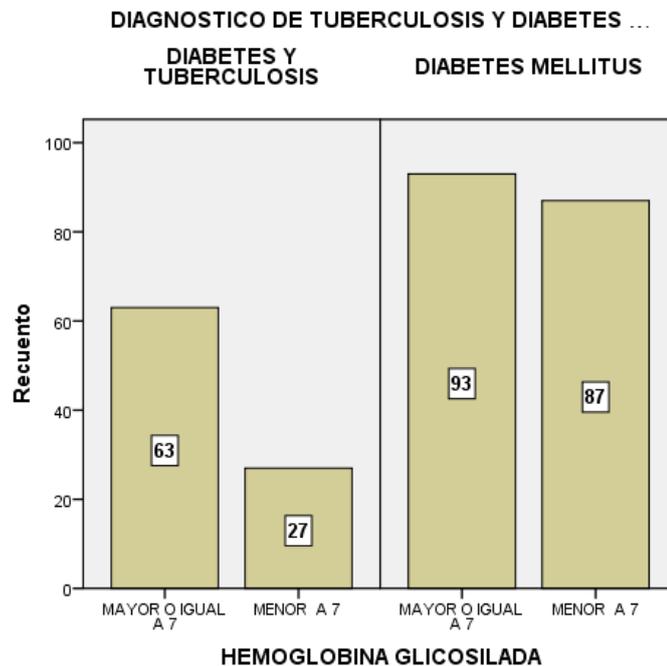
IC 95%: 1,275-3,736

Chi2: 8,267

p. 0, 006

FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 5. Hemoglobina Glicosilada como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

En lo que respecta al contacto TBC del total de los pacientes 37,8% (102) tuvieron contacto TBC y el 62,2% no tuvieron contacto TBC, la mayoría de los que desarrollaron DM-TBC tuvieron contacto TBC con 52,2% (47) a diferencia de los controles que fue en menor porcentaje es decir un 30,6% (55), en cuanto a los que no tuvieron contacto TBC la mayoría fue en aquellos sin DM-TBC (controles) con 69,4% (125) y los casos fueron 47,8% (43). Se realizó la prueba de chi cuadrado donde revela asociación entre la contacto TBC y la DM-TBC con un valor de 11,983 y un $p < 0,001$ y se encontró un odds ratio de 2,484 con intervalo de confianza del 95% entre 1,475-4,183, con estos resultados estadísticamente significativos se concluye que aquellos con contacto TBC tienen 2,48 veces más riesgo de desarrollar dicha comorbilidad.

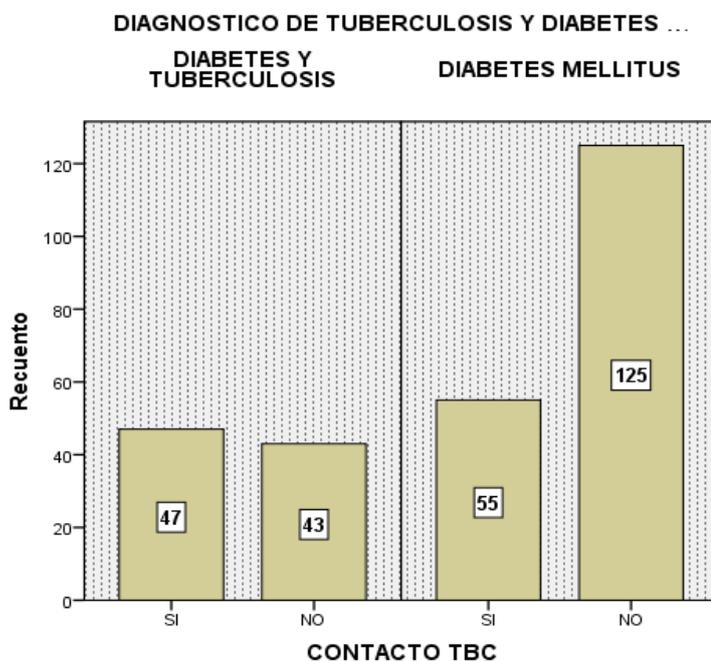
Tabla 6. Contacto TBC como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

			DESARROLLO DE DM-TBC		Total
			DM-TB	DM	
CONTACTO TBC	SI	Recuento	47	55	102
		%	52,2%	30,6%	37,8%
	NO	Recuento	43	125	168
		%	47,8%	69,4%	62,2%
TOTAL	Total	Recuento	90	180	270
		%	33,3%	66,7%	100,0%

OR: 2,484 IC 95%: 1,475-4,183 Chi2: 11,983 p. 0, 001

FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 6. Contacto TBC como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Para el análisis de los resultados del tratamiento de diabetes mellitus antes del diagnóstico de TBC se encontraron las frecuencias en 4 grupos, del total los que no recibieron ningún tratamiento fue el 7% (19), hipoglicemiantes orales el 44,4% (120), terapia combinada el 31,5% (85) e insulino terapia que fue el 17% (46). De estos según los casos y controles no recibieron ningún tratamiento fue mayor en los DM-TBC con 13,3% (12) que los no DM-TBC con 3,9% (7), a diferencia de los hipoglicemiantes orales que fue mayor en los controles con 48,9% (88) que los casos con 35,6% (32), en cuanto a la terapia combinada también fue mayor en los controles con 33,9% (61) que en los casos con 26,7% (24), sin embargo la insulino terapia fue mayor en los casos con 24,4% (22) que los controles con 13,3% (24). Sin embargo para analizar la asociación que existen entre el tipo de tratamiento que recibían los DM-TBC se agrupó en aquellos que reciben insulino terapia y no insulino terapia donde se agruparon los que no recibían tratamiento, aquellos con hipoglicemiantes orales o terapia combinada, obteniéndose que del total de pacientes el 15,9% (43) recibían insulino terapia y el 84,1% (227) no lo hacía. Así mismo se obtuvo que la insulino terapia era mayor en los pacientes con DM-TBC con 24,4% (22) y los con solo DM 11,7% (21), a diferencia de aquellos que no recibieron insulino terapia fue mayor en los controles con 88,3% (159) que los casos DM-TBC con 75,6% (68). Se realizó la prueba de chi cuadrado donde revela asociación entre la contacto TBC y la DM-TBC con un valor de 7,316 y un p 0,008 y se encontró un odds ratio de 2,450 con intervalo de confianza del 95% entre 1,264-4,749, con estos resultados estadísticamente significativos se concluye que aquellos con insulino terapia tienen 2,45 veces más riesgo de desarrollar dicha comorbilidad.

Tabla 7. Tratamiento de diabetes como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

			DESARROLLO DE DM-TBC		Total
			DM-TBC	DM	
TRATAMIENTO DE DM	INSULINOTERPIA	Recuento	22	21	43
		%	24,4%	11,7%	15,7%
	NO INUSLINOTERAPIA	Recuento	68	159	227
		%	75,6%	88,3%	84,1%
TOTAL	Total	Recuento	90	180	270
		%	33,3%	66,7%	100,0%

OR: 2,450

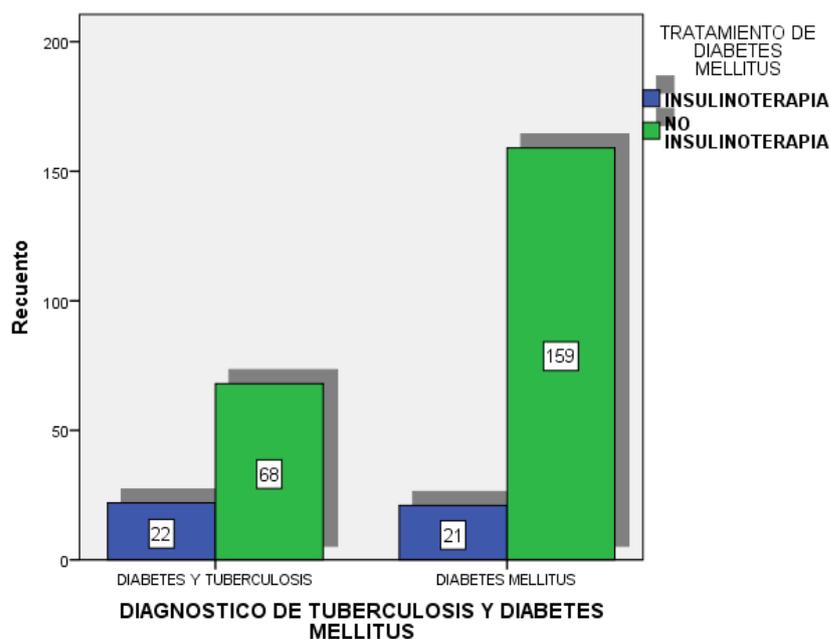
IC 95%: 1,264-4,749

Chi2: 7,316

p. 0,008

FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 7. Tratamiento de diabetes como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



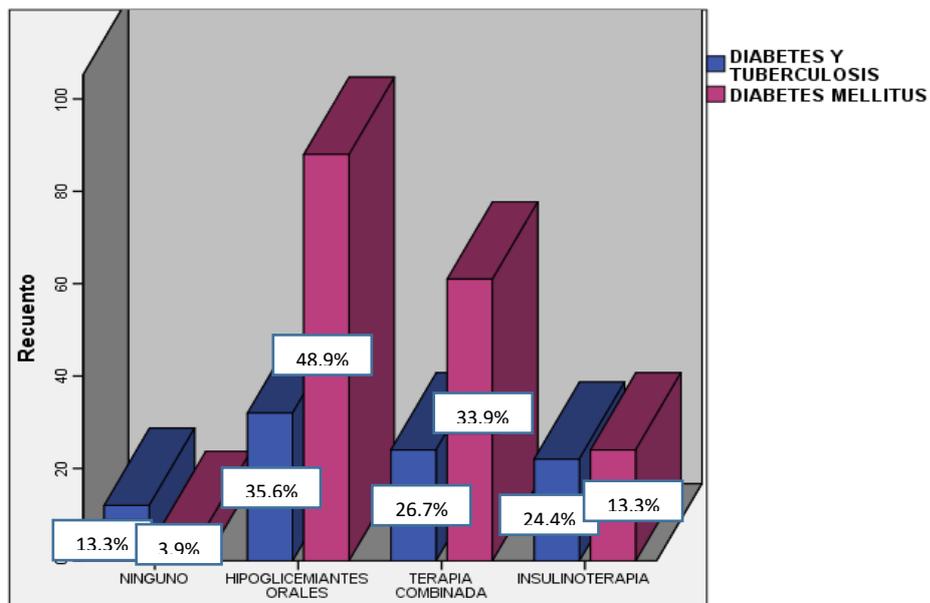
FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Tabla 8. Tratamiento de diabetes como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016

		DESARROLLO TBC-DM		Total	
		TBC-DM	DM		
TRATAMIENTO DIABETES MELLITUS	NINGUNO	Recuento	12	7	19
		%	13,3%	3,9%	7,0%
	HIPOGLICEMIANTES ORALES	Recuento	32	88	120
		%	35,6%	48,9%	44,4%
	TERAPIA COMBINADA	Recuento	24	61	85
		%	26,7%	33,9%	31,5%
	INSULINOTERAPIA	Recuento	22	24	46
		%	24,4%	13,3%	17,0%

FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

Gráfica 8. Tratamiento de diabetes como factor asociado a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016



FUENTE: Ficha de Recolección de datos/INICIB-FAMURP/Hospital Nacional Hipólito Unánue

5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La diabetes mellitus y la tuberculosis son patologías que tienen alta incidencia y prevalencia en nuestro medio, y continúa siendo un problema de salud pública, debido a su amplia morbilidad y mortalidad, y agrava más estas patologías al presentarse como asociación, que han acompañado a la humanidad a lo largo de la historia, y se inició a recibir más atención y a describirse desde la mitad del siglo XX (35,36), sin embargo no es hasta ahora que ha tomado más interés en estudiarlos como asociación y formar parte de las normas técnicas de salud de los diferentes países sobre todo en aquellos en vías de desarrollo como el nuestro en el cual el incremento de enfermedades no transmisibles es cada vez mayor como sucede con la diabetes mellitus y la persistencia a pesar de la disminución según la OMS de enfermedades transmisibles como la tuberculosis. Además estudios epidemiológicos han informado que las personas que sufren de DM son aproximadamente 3 veces más propensas a desarrollar TB en comparación con las personas sin DM. (4, 30, 58)

Existen varios estudios descriptivos, analíticos e incluso experimentales donde encontraron diferentes características epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas e incluso en cuanto al diagnóstico y tratamiento de estas patologías como comorbilidad, sin embargo la gran mayoría de estos están en los países de Asia y África, en Perú aún existen pocos trabajos de investigación, por lo cual debemos realizar más estudios como el presente para poder prevenir y tomar medidas adecuadas en diagnóstico y tratamiento.

Se analizaron varios factores que se asociaron a desarrollar DM-TBC, uno de ellos fue el sexo, en general de los 270 pacientes se encontró que fue más frecuente en mujeres con 56,3% (152) a diferencia del 43,7% (118), sin embargo en nuestros casos fueron los de sexo masculino quienes tenían más proporción con 59/90 (49%) y estaba más asociado a desarrollar dicha

comorbilidad con OR de 1,92 (IC 95%: 1,15-3,20), esta característica es similar a algunos estudios como el realizado por Pérez-Navarro et al encontró que el sexo masculino tiene 1.4 veces más riesgo de desarrollar DM-TBC OR:1.,4 (IC 95%: 0,7-2,9) (28), Firanescu et al, Wang et al y Mi F et al también afirman que la asociación DM-TBC es más frecuente en los hombres (20, 23, 25), así mismo Ramonda P et al encontró que dicha comorbilidad fue más prevalente en el sexo masculino con 60, 7% (18) y Leegaard Anne et al encontró el 53,1 % con respecto a los varones. (29) Sin embargo en el estudio realizado por Trujillo, Silvia contradice lo encontrado en nuestro estudio teniendo mayor proporción en el sexo femenino con 60,4 % y un OR de 2,04 (IC 95%: 1,011-4,147). Con respecto a la edad se obtuvo que de los casos DM-TBC la mayoría fueron ≥ 35 años con 83,3% (75/90), la cual además es un factor de riesgo para desarrollar DM-TBC encontrándose un OR de 2,317 (IC 95% 1,225-4,382), así como Pérez-Navarro et al en México encontraron en uno de sus estudios del 2015 una fuerte asociación entre ser ≥ 35 años con un OR de 9,7 (IC 95% 5,2-17,8) (22), así como en otro estudio realizado por los mismos autores el 2011 donde obtuvieron un OR de 2,5 (IC 95% 1,4-4,3) (28), así mismo en Perú Trujillo, Silvia encontró también un mayor porcentaje con 62,5 años con un OR de 2,432 (IC 95% 1,125-5,254) (31); así también otros autores como Firanescu et al, Wang et al, Soundararajan Raghuram et al y Reis Santos en Brazil y Magee et al en Perú afirmaron que los pacientes con TBC-DM son mayores(20, 23, 24, 26, 32), Mi F et al e China – 2014 también encontraron que hay una proporción mayor en aquellos de 35 años o más (25), al igual que Ramonda P et al en Chile encontraron que los pacientes DM-TBC tenía edades más avanzadas con una media de 58 años (Riesgo Intercuartil 51-67) (18), una media similar a la encontrada en los casos (DM-TBC) de este trabajo que fue de 54,2 años \pm DE 13,177. Legegard Anne et al también encontraron una media similar que fue de 54 años (35-71 años) (29), el único estudio con una promedio menor de edad que el encontrado por Adeyeye Olufunke Olayinka et al en Nigeria – 2016 donde la edad media fue 34,9 \pm 13,21 años (21)

Los pacientes con DM-TBC tienen mayor índice de masa corporal referida por Firanescu et al (20) así como Magee et al encontró, a pesar de tener un mínimo más bajo que fue un IMC $> 18,5$ kg/m² (32). En este estudio se encontró que un 58,9% (53) con IMC ≥ 25 kg/m² eran DM-TBC lo que sugiere mayor porcentaje en diferencia a aquellos con IMC <25 kg/m² que fue un 41,1% (37), además existe una fuerte asociación entre un IMC ≥ 25 kg/m² con un OR de 3,526 (IC 95% 2,077-5,986), al igual que lo que sucede en estudios del 2015 realizados por Pérez Navarro et al donde encontraron que el IMC ≥ 25 kg/m² tenía un OR 2,2 (IC 95% 1,1-4,3) (22), el mismo autor en el año 2011 hizo un estudio similar donde el valor del OR fue mayor, es decir un OR de 8,5 (IC 95%3,1-23,3) (28), valores similares al realizado en Perú el 2016 por Trujillo, Silvia que reporta un OR de 5,343 (IC 95% 2,518-11,339).(31) es importante resaltar que un aumento en el tejido adiposo (como el que se da en DM) está asociado con un incremento de la producción de citoquinas proinflamatorias (tales como TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12), lo que contribuye potencialmente a la patogénesis de la enfermedad tuberculosa. (24,46) También se analizó la hemoglobina glicosilada, variable que ha sido poco estudiado como factor asociado a que se presente mayor número de casos de DM-TBC, se encontró que la mayoría que desarrollaron TB-DM tenía HbA1c $\geq 7\%$ con 70% (63/90), existiendo asociación entre dicha variable y el riesgo de desarrollar DM-TBC con un OR de 2,18 (IC 95%: 1,275-3,736) así como en el estudio realizado por Firanescu et al muestra que aquellos con HbA1c $\geq 7\%$ tienen 2,5 más riesgo de desarrollar dicha comorbilidad en comparación con aquellos con $<7\%$.(20), así también Leegard Anne et al en su estudio de casos y controles mencionan que a mayor nivel de hemoglobina glicosilada mayor riesgo, teniendo valores de HbA1c <7 OR: 0,91(IC95% 0,51-1,63), HbA1c 7 a 7,9 OR:1,05 (IC 95% 0,41- 2,66) y ≥ 8 un OR de 1,19 (IC95% 0,61-2,30). (29) En este estudio es importante mencionar que se encontró una media mayor de la HbA1c en los casos con $9,730 \pm DE 2,706$ a diferencia de los controles que fue de $8,674 \pm DE 2,464$, lo cual nos indica que los pacientes con ambas enfermedades tienen mal control glicémico a diferencia de aquellos que tienen solo DM. Así lo afirma Yuri et al en Cuba

donde mencionan que el riesgo de sufrir TBC-DM es varias veces concluyendo que existe una relación entre hiperglicemia y mayor susceptibilidad a la infección por TBC. (27) así lo afirma Mendoza León que aquellos con DM-TBC presentaban mal control glicémico representando el 79,7%. (10) y Rospligliosi menciona un 71% (69/85) que tenía mal control metabólico. (33) Cabe mencionar que los pacientes diabéticos se caracterizan por la hiperglicemia y al no ser bien manejada, es decir tener una hemoglobina glicosilada más elevada provoca más efectos indirectos sobre la función de los macrófagos y los linfocitos que son importantes para la contención de la tuberculosis. (2,42,43) El contacto previo con una persona infectada con tuberculosis también es un factor asociado a estas patologías; se encontró en el estudio que el mayor porcentaje de DM-TBC tuvieron contacto TBC en un 52,2% (47/90) y un OR: 2,484 (IC95% 1,475 – 4,183), similar a los obtenidos en otros trabajos de investigación como el realizado en el Hospital de Tingo María – Perú por Trujillo, Silvia et al donde obtuvieron una frecuencia de 47,9% y un OR de 2,16 (IC 95% 1,040-4,343) (31), resultados similares obtuvieron Pérez-Navarro et al con un OR de 1,7 (IC 95% 1,1-3,1). (22) Por último se analizó el tratamiento antidiabético que recibían los pacientes en estudio, y a pesar de que dentro de los TBC-DM la minoría recibía insulino terapia con una proporción de 22/90 (24,4%) se asoció a 2,4 veces más riesgo de desarrollar mencionada comorbilidad, es decir tenía un OR: 2,450 (IC 95% 1,264 – 4,749), así como se menciona en el trabajo realizado por Firanescu en Rumania y Jeon et al en USA quienes afirman que existe más riesgo de desarrollar estas enfermedades en aquellos pacientes con tratamiento con insulina.(8, 20) Sin embargo no se puede sacar conclusiones sobre el tratamiento con insulina ya que pueden existir factores con fusores que no han sido estudiados y que son responsables del tratamiento con insulina y por lo tanto factores de riesgo para la comorbilidad DM-TBC.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Existe asociación entre el sexo masculino y el desarrollo de DM-TBC en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue.
- Ser ≥ 35 años sobre todo estar en edades entre 55 y 64 años es un factor asociado al desarrollo de DM-TBC en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue.
- El IMC ≥ 25 kg/m² en pacientes diabéticos es el principal factor de riesgo para la comorbilidad de diabetes mellitus y tuberculosis en el Hospital Nacional Hipólito Unánue.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre LA HbA1c $\geq 7\%$ y el desarrollo de DM-TBC en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue.
- Se encontró asociación entre la insulino terapia como tratamiento de DM y el desarrollo de DM-TBC en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue, pero requiere otros estudios que incluyan las causas de la insulino terapia.
- Tener contacto TBC es de riesgo importante para el desarrollo de DM-TBC en pacientes del Hospital Nacional Hipólito Unánue.

RECOMENDACIONES

- Ampliar el estudio buscando nuevos factores que se asocien a ambas patologías en cuanto al control metabólico de los pacientes y realizar estudios bidireccionales para una mejor comprensión y toma de decisiones en cuanto a la prevención, diagnóstico y tratamiento.
- Tomar en cuenta los factores de riesgos estudiados en este trabajo de investigación para elaborar mayor planeamiento en cuanto a la prevención y control de estas enfermedades.
- Informar a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus sobre los factores de riesgo que está presente en ellos para el desarrollo de la Tuberculosis, por lo cual la importancia del tamizaje y disminuir los riesgos con los cuidados adecuados, principalmente el control metabólico, llámese nivel de hemoglobina glicosilada, tratamiento sostenido, IMC, etc.
- Se debe concientizar al personal de salud para buscar estos factores en los pacientes diabéticos que aumenta el riesgo de desarrollar la comorbilidad y dificultar más su manejo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Annals of Global Health*. noviembre de 2015;81(6):765–75.
2. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet Infectious Diseases*. diciembre de 2009;9(12):737–46.
3. Barcelo A, del Granado M, Castellanos LG, Cotelea S. La amenaza dual de la diabetes y la tuberculosis en las Américas [Internet]. *Americas: Organizacion Mundial de la Salud/Organizacion Panamericana de la Salud*; 2008 [citado 8 de agosto de 2016] p. 11. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22822&Itemid=
4. Carrión-Torres O, Cazorla-Saravia P, Torres Sales JW, Carreazo NY, De La Cruz Armijo FE. Características del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 5 de diciembre de 2015;32(4):680.
5. Hernández-Guerrero IA, Vázquez-Martínez VH, Guzmán-López F, Ochoa-Jiménez LG, Cervantes-Vázquez DA. Perfil clínico y social de pacientes con tuberculosis en una unidad de medicina familiar de Reynosa, Tamaulipas, México. *Atención Familiar*. enero de 2016;23(1):8–13.
6. Crispin V, Rumiche J, Roque M, Arias G, Irey J, Salazar M, et al. FACTORES ASOCIADOS A LA INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN UN CENTRO DE SaLUD URBANO MARGINAL DE LIMA 1999-2008. *Ciencia*. 2010;13(1):23–9.
7. Hidalgo LAR. FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORESISTENTE EN LA REGIÓN LA LIBERTAD, PERÚ. *SCIÉNDO* [Internet]. 11 de marzo de 2014 [citado 8 de agosto de

- 2016];15(2). Disponible en:
<http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/SCIENDO/article/view/492>
8. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Tropical Medicine & International Health*. 1 de noviembre de 2010;15(11):1300–14.
 9. Martínez-Hernández YO, Guzmán-López F, Flores-Pulido JJ, Vázquez-Martínez VH. Factores familiares que favorecen el apego al tratamiento en casos de tuberculosis pulmonar. *Atención Familiar*. abril de 2014;21(2):47–9.
 10. Mendoza Leon C. Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012 [Internet]. [Lima-Peru]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014 [citado 1 de agosto de 2016]. Disponible en:
http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/bitstream/123456789/3080/1/Mendoza_Leon_Cynthia_2013.pdf
 11. Organization WH. *Global Tuberculosis Report 2013*. World Health Organization; 2013. 303 p.
 12. cindoc.insnsb E por. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2015. | Biblioteca Virtual del INSN SB [Internet]. [citado 1 de agosto de 2016]. Disponible en:
<http://www.insnsb.gob.pe/bibliotecavirtual/analisis-de-la-situacion-epidemiologica-de-la-tuberculosis-en-el-peru-2015/>
 13. Chang J-T, Dou H-Y, Yen C-L, Wu Y-H, Huang R-M, Lin H-J, et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Clinical Severity and Treatment Outcome in Patients With Pulmonary Tuberculosis: A Potential Role in the Emergence of Multidrug-resistance. *Journal of the Formosan Medical Association*. 1 de junio de 2011;110(6):372–81.

14. Baghaei P, Tabarsi P, Javanmard P, Farnia P, Marjani M, Moniri A, et al. Impact of diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance in new cases of tuberculosis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. marzo de 2016;4:1–4.
15. Nunez-Robles ME, Boggio-Nieto O, Chinchihualpa-Montes N, Ypanaque-Luyo PJ, Julian-Falcon JR, Pinao-Suarez YN. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención [Internet]. Peru: Ministerio de Salud; 2016 [citado 8 de agosto de 2016] p. 66. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe:81/local/MINSA/3466.pdf>
16. Meenakshi P, Ramya S, Lavanya J, Vijayalakshmi V, Sumanlatha G. Effect of IFN- γ , IL-12 and IL-10 cytokine production and mRNA expression in tuberculosis patients with diabetes mellitus and their household contacts. *Cytokine*. mayo de 2016;81:127–36.
17. Kapur A, Harries AD. The double burden of diabetes and tuberculosis – Public health implications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. julio de 2013;101(1):10–9.
18. Khalil NH, Ramadan RA. Study of risk factors for pulmonary tuberculosis among diabetes mellitus patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* [Internet]. [citado 11 de agosto de 2016]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763816300802>
19. Wu Z, Guo J, Huang Y, Cai E, Zhang X, Pan Q, et al. Diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in an aging population in Shanghai, China: Prevalence, clinical characteristics and outcomes. *Journal of Diabetes and its Complications*. marzo de 2016;30(2):237–41.
20. Firănescu A-G, Popa A, Sandu M-M, Protasiewicz DC, Popa SG, Moța M. The Global Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus and Pulmonary Tuberculosis. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic*

Diseases [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 4 de febrero de 2017];23(3). Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/rjdnmd.2016.23.issue-3/rjdnmd-2016-0038/rjdnmd-2016-0038.xml>

21. Olayinka AO, Anthonia O, Yetunde K. Prevalence of diabetes mellitus in persons with tuberculosis in a tertiary health centre in Lagos, Nigeria. *Indian J Endocrinol Metab.* mayo de 2013;17(3):486–9.

22. Pérez-Navarro LM, Fuentes-Domínguez FJ, Zenteno-Cuevas R. Type 2 diabetes mellitus and its influence in the development of multidrug resistance tuberculosis in patients from southeastern Mexico. *Journal of Diabetes and its Complications.* enero de 2015;29(1):77–82

23. Wang M, Cheng G, Lu Z, Wang X, Liu X, Zhang Z. The imaging manifestations of caseous pulmonary tuberculosis with type-II diabetes mellitus. *Radiology of Infectious Diseases.* noviembre de 2015;2(3):117–22.

24. Raghuraman S, Vasudevan KP, Govindarajan S, Chinnakali P, Panigrahi KC. Prevalence of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Urban Puducherry. *North American Journal of Medical Sciences.* 1 de enero de 2014;6(1):30.

25. Mi F, Tan S, Liang L, Harries AD, Hinderaker SG, Lin Y, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Tropical Medicine & International Health.* noviembre de 2013;18(11):1379–85.

26. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, et al. Socio-Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. Mokrousov I, editor. *PLoS ONE.* 24 de abril de 2013;8(4):e62604.

27. Arnold Y, Licea M, Castelo L. Diabetes mellitus y tuberculosis. *Revista Peruana de Epidemiología.* agosto de 2012;16(núm.2):76–83.

28. Pérez-Navarro LM, Fuentes-Domínguez F, Morales-Romero J, Zenteno-Cuevas R. Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes

con diabetes mellitus de Veracruz, México. *Gaceta Méd México*. 2011;147:219–25.

29. Leegaard A, Riis A, Kornum JB, Prah JB, Thomsen VØ, Sørensen HT, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of tuberculosis: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. diciembre de 2011;34(12):2530–5.

30. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health*. 2007;7:234.

31. Trujillo E, Delcy S. Factores de riesgo asociados a desarrollar tuberculosis-diabetes mellitus. Hospital Tingo Maria. 2011-2014. 2016 [citado 3 de enero de 2017]; Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2187>

32. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *International Journal of Infectious Diseases*. junio de 2013;17(6):e404–12.

33. Rospigliosi D, Luis J, Santisteban S, Nicolás S, Gotuzzo Herencia E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Revista Medica Herediana*. julio de 2006;17(3):132–40.

34. Das E, Das S, Kar SK, Yadav VS, Hussain T. Prevalence and risk factors of pre-diabetes and diabetes among patients with active TB disease attending three RNTCP centres in Odisha. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 30 de agosto de 2015;1–7

35. Ugarte-Gil C, Moore DA. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: Problema aún sin resolver. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. enero de 2014;31(1):137–42.

36. Alkabab YM, Al-Abdely HM, Heysell SK. Diabetes-related tuberculosis in the Middle East: an urgent need for regional research. *International Journal of Infectious Diseases*. noviembre de 2015;40:64–70.
37. Kapur A, Harries AD, Lönnroth K, Wilson P, Sulistyowati LS. Diabetes and tuberculosis co-epidemic: the Bali Declaration. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 de enero de 2016;4(1):8–10.
38. Powers AC. Diabetes mellitus | Harrison. *Principios de Medicina Interna, 18e* | HarrisonMedicina | McGraw-Hill Medical. En: *Harrison Principios de Medicina Interna* [Internet]. 18ª ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill Medical; 2015 [citado 20 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=865§ionid=68954974>
39. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr*. 2013;21(3):98–106.
40. Tuberculosis | Harrison. *Principios de Medicina Interna, 18e* | HarrisonMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 3 de enero de 2017]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookId=865§ionId=68940281>
41. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis: Guía de Práctica Clínica (GPC). Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; OPS. 2015;(140 p). Disponible en: <http://salud.gob.ec>
42. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 3 de enero de 2012;16(7):27.

43. Pizzol D, Di Gennaro F, Chhaganlal KD, Fabrizio C, Monno L, Putoto G, et al. Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives. *Trop Med Int Health*. 1 de junio de 2016;21(6):694–702.
44. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 31 de julio de 2012;8(12):709–16.
45. Kumar NP, Banurekha VV, Nair D, Kumaran P, Dolla CK, Babu S. Type 2 diabetes – Tuberculosis co-morbidity is associated with diminished circulating levels of IL-20 subfamily of cytokines. *Tuberculosis*. diciembre de 2015;95(6):707–12.
46. Pavan Kumar N, Nair D, Banurekha VV, Dolla C, Kumaran P, Sridhar R, et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary or latent tuberculosis results in modulation of adipocytokines. *Cytokine*. marzo de 2016;79:74–81.
47. Andrade BB, Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Nutman TB, et al. Heightened Plasma Levels of Heme Oxygenase-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-4 as Well as Elevated Peripheral Neutrophil Counts Are Associated With TB-Diabetes Comorbidity. *Chest*. junio de 2014;145(6):1244–54.
48. Zhang Q, Xiao HP, Cui HY, Sugawara I. Significant increase in natural-killer T cells in patients with tuberculosis complicated by type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*. 2011;39(1):105–111.
49. Serrano CJ, Cuevas-Córdoba B, Macías-Segura N, González-Curiel RA, Martínez-Balderas VY, Enciso-Moreno L, et al. Transcriptional profiles discriminate patients with pulmonary tuberculosis from non-tuberculous individuals depending on the presence of non-insulin diabetes mellitus. *Clinical Immunology*. enero de 2016;162:107–17.
50. Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, Wang W, Restrepo MA, Zarate I, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among

newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bulletin of the World Health Organization*. 1 de mayo de 2011;89(5):352–9.

51. American Diabetes Association. Strategies for improving care. Sec. 1. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S6–S12); Disponible en: <http://search.proquest.com/openview/2d0d91a68758415d1a9992f2eada5e57/1?pq-origsite=gscholar>

52. Kv N, Duraisamy K, Balakrishnan S, M S, S JS, Sagili KD, et al. Outcome of Tuberculosis Treatment in Patients with Diabetes Mellitus Treated in the Revised National Tuberculosis Control Programme in Malappuram District, Kerala, India. *Wilkinson RJ*, editor. *PLoS ONE*. 14 de octubre de 2013;8(10):e76275.

53. Park SW, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC, et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 de julio de 2012;31(7):1305–10.

54. Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lönnroth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1 de noviembre de 2011;15(11):1436–45.

55. Hongguang C, Min L, Shiwen J, Fanghui G, Shaoping H, Tiejie G, et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. *Epidemiology & Infection*. enero de 2015;143(1):150–6.

56. Mtwangambate G, Kalluvya SE, Kidenya BR, Kabangila R, Downs JA, Smart LR, et al. “Cough-triggered” tuberculosis screening among adults with diabetes in Tanzania. *Diabet Med*. 1 de mayo de 2014;31(5):600–5.

57. Kermansaravi F, Metanat M, Sharifi-Mood B, others. Evaluation of active pulmonary tuberculosis among patients with diabetes. *International Journal of Infection [Internet]*. 2014 [citado 1 de febrero de 2017];1(1).

Disponible en:
http://www.intj.infection.com/index.php?page=article&article_id=19632

58. Jave O, Llanos-Tejada F. Réplica de la estrategia sanitaria nacional de prevención y control de la tuberculosis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2010;27(2):303–303.

59. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff THM, et al. The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 15 de agosto de 2007;45(4):428–35.

60. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. enero de 2017;40(Supplement 1):S11–24.

61. NGSP: Clinical Use [Internet]. [citado 3 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.ngsp.org/ADA.asp>

62. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, et al. Utility of Glycated Hemoglobin in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus: A Community-Based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. junio de 2010;95(6):2832–5.

63. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, et al. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. *Journal of Infectious Diseases*. 1 de abril de 2016;213(7):1163–72.

64. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, Van Der Ven AJAM, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care: Implications of the global increase of diabetes. *Tropical Medicine & International Health*. noviembre de 2010;15(11):1289–99.

65. Requena-Méndez A, Davies G, Ardrey A, Jave O, López-Romero SL, Ward SA, et al. Pharmacokinetics of Rifampin in Peruvian Tuberculosis Patients with and without Comorbid Diabetes or HIV. *Antimicrob Agents Chemother*. 5 de enero de 2012;56(5):2357–63.

66. Babalik A, Ulus IH, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildizi L, et al. Plasma Concentrations of Isoniazid and Rifampin Are Decreased in Adult Pulmonary Tuberculosis Patients with Diabetes Mellitus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 de noviembre de 2013;57(11):5740–2.
67. Al SKH et. Therapeutic Drug Monitoring for Slow Response to Tuberculosis Treatment in a State Control Program, Virginia, USA - Volume 16, Number 10—October 2010 - *Emerging Infectious Disease journal* - CDC. [citado 9 de febrero de 2017]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/10/10-0374_article
68. Deng C, Wang X, Liao Y. Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology. *Microbial Pathogenesis*. marzo de 2016;92:43–5.
69. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S52–S59.
70. Barrera FC. Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2014;40:9–15.
71. Sonal Sekhar M, Unnikrishnan MK, Vyas N. Protective effect of metformin against tuberculosis in diabetic patients. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. junio de 2016 [citado 4 de febrero de 2017]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034116300594>
72. Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, Leow MK-S, Paleja B, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Science Translational Medicine*. 19 de noviembre de 2014;6(263):263ra159-263ra159.
73. Horne DJ, Royce SE, Gooze L, Narita M, Hopewell PC, Nahid P, et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. junio de 2010;10(6):387–94.

74. Cavanaugh J, Viney K, Kienene T, Harley D, Kelly PM, Sleight A, et al. Effect of diabetes on tuberculosis presentation and outcomes in Kiribati. *Trop Med Int Health*. 1 de mayo de 2015;20(5):643–9.
75. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine*. 2011;9(1):81.
76. Viswanathan V, Kumpatla S, Aravindalochanan V, Rajan R, Chinnasamy C, Srinivasan R, et al. Prevalence of Diabetes and Pre-Diabetes and Associated Risk Factors among Tuberculosis Patients in India. *PLOS ONE*. 26 de julio de 2012;7(7):e41367.
77. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. marzo de 2013;68(3):214–20.
78. Abdelbary BE, Garcia-Viveros M, Ramirez-Oropesa H, Rahbar MH, Restrepo BI. Tuberculosis-diabetes epidemiology in the border and non-border regions of Tamaulipas, Mexico. *Tuberculosis*. diciembre de 2016;101:S124–34

ANEXOS:

Anexo N°1

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	NATURALEZ A/ ESCALA DE MEDICION	TIPO	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADORES	CRITERIO DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa De razón	Independiente	Indirecta (Ficha de recolección de datos)	Años biológicos	Años
Sexo	Cualitativa Nominal	Independiente	Indirecta (Ficha de recolección de datos)	Femenino/Masculino	0 = Femenino 1 = Masculino
IMC elevado	Cualitativa Intervalo	Independiente	Indirecta (Ficha de recolección de datos)	Índice de Masa Corporal	IMC < 25 kg/m ² IMC ≥ 25 kg/m ²
Nivel de Hemoglobina Glicosilada	Cuantitativa Continua	Independiente	Indirecta (Ficha de recolección de datos)	HbA1c	Glicemia Controlada: Nivel de HbA1c < 7 Glicemia no controlado: Nivel de HbA1c ≥ 7
Tratamiento de DM2	Cualitativa Nominal	Independiente	Indirecta (Ficha de recolección de datos)	Ningún tratamiento Hipoglicemiantes orales Terapia combinada Insulinoterapia	0 = Insulinoterapia 1 = No Insulinoterapia
Contacto TBC	Cualitativa Nominal	Independiente	Indirecta (Ficha de recolección de datos)	Sí/No	0 = Si 1 = No
Diabetes Mellitus tipo 2/Tuberculosis	Cualitativa Nominal	Dependiente	Indirecta (Ficha de recolección de datos)	Sí/No	0 = Si 1 = No

Anexo N°2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS FACTORES ASOCIADOS A LA COMORBILIDAD DM-TBC

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

- N° Historia Clínica:
- Nombres y Apellidos:
- Edad:
- Sexo: F () M ()
- Peso: Talla:
- IMC: IMC < 25 kg/m² () IMC ≥ 25 kg/m² ()

DIABETES MELLITUS

- Fecha de diagnóstico de DM2:
- Tratamiento de DM2: Ningún tratamiento ()
Hipoglicemiantes orales ()
Terapia combinada ()
Insulinoterapia ()
- Nivel Hemoglobina glicosilada (HbA1C):
Controlada: Nivel de HbA1c ≤ 7 ()
No controlado: Nivel de HbA1c >7 ()
- HbA1C control cada 3 meses:

TUBERCULOSIS

- Contacto con TBC: Si () No ()
- Fecha diagnóstico TBC:
- Tipo de TBC:
Según localización
TBC pulmonar ()
TBC extrapulmonar ()
Según sensibilidad a medicamentos anti-TB
TBC sensible ()
TBC resistente (MDR / XDR) ()

OTROS

- Confirmación bacteriológica: SI () NO ()
- Tratamiento DM2 durante tratamiento TBC:
- Cumplimiento tratamiento DM2: SI () NO ()
- Cumplimiento tratamiento anti TBC: SI () NO ()
- Fracaso a tratamiento: Recaídas: Fallecidos:
- Motivo de Hospitalización de Diabéticos durante tratamiento de TBC:

Anexo N°3

SOLICITUD PARA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNÁNUE

Solicito Revisión de Historias
clínicas, periodo 2010-2016

SEÑOR DIRECTOR DEL HOSPITAL NACIONAL "HIPÓLITO UNÁNUE"
S.D.

Yo Maria Diocelina Nova Orbe
Con DNI 71252677 Domicilio Avenida Norte de los Olivos 955
Urbanización Braveros - Sucre Celular 937543584
Teléfono fijo 5578560 Correo Electrónico maria_dioce@hotmail.com

Ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Que habiendo cursado el internado médico y elaborando mi tesis para la obtención de título profesional en la Universidad Ricardo Palma - Facultad de Medicina Humana Sucre, se me brinda las facilidades para revisar historias clínicas para la realización de mi proyecto que tiene como título: "FACTORES ASOCIADOS A LA COMORBILIDAD DM-TBC EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CONSULTORIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNÁNUE EN EL PERÍODO ENERO 2010 - JUNIO 2016"

Por lo expuesto;

Solicito a usted atender mi petición a la brevedad posible y agradezco su gentil deferencia.

El Agustino, 19 de enero del 2017



Firma: Diocelina Nova Orbe

Sr(a) NOVA ORBE, María Diocelina
DNI 71252677

Anexo N°4

RESPUESTA DE LISTADO DE HISTORIAS CLÍNICAS


PERU Ministerio de Salud Instituto de Promoción y Protección de la Salud Hospital Nacional Hipólito Unánue
"DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU"
"Año de Buen Servicio al Ciudadano"

El Agustino, 24 de enero de 2017

CARTA N° 015-2017-OEI-HNHU

Srta.
NOVOA ORBE MARIA DIOCELINA
Presente.-

Asunto : LISTADO DE HISTORIAS CLINICAS
Ref. : Exp. N° 002848

De mi consideración:

Me dirijo a usted, para expresarle mi cordial saludo y en relación al documento de la referencia, remito adjunto al presente la información solicitada de listado de historias clínicas correspondiente a la revisión de historias con el nombre de investigación "Factores asociados a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unánue", correspondiente al período Enero-Junio del año 2016.

Atentamente,

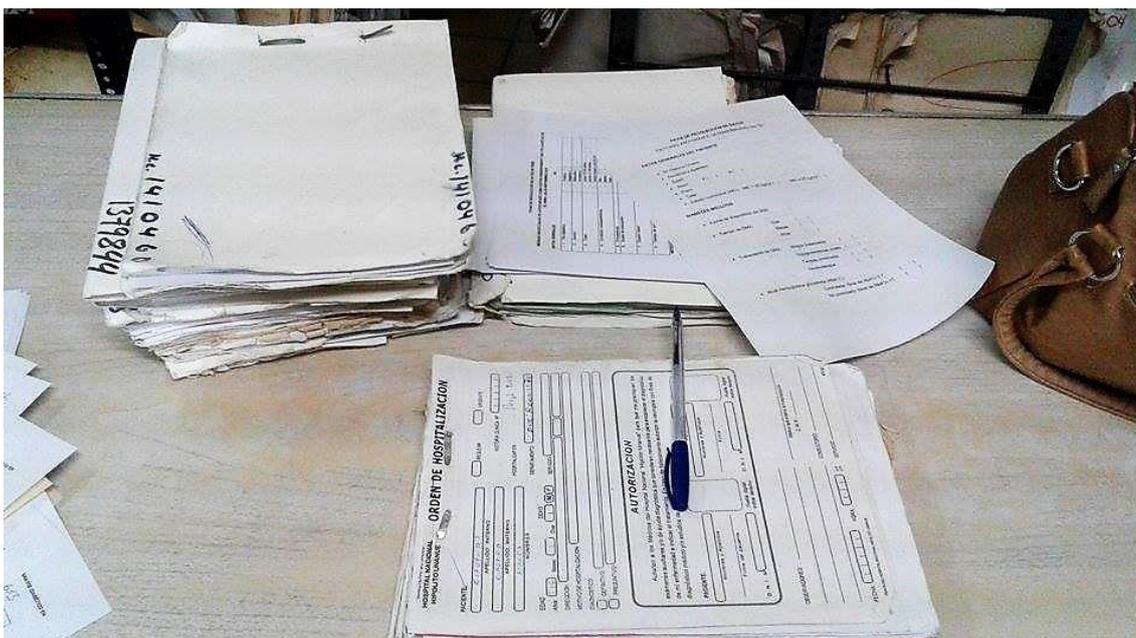

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNÁNUE
ING. EST. EN INGENIERÍA DE SISTEMAS Y COMPUTACIÓN
REG. PROF. N° 123
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN ASISTENCIAL E INFORMÁTICA

MPC/mcr

www.hnhu.oob.pe Av. César Vallejo N° 1300

Anexo N°5

REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNÁNUE



Anexo N°6.

DM INCLUIDO EN LA ESNPCT

PERU

Coinfección - Comorbilidad	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Tamizaje de VIH en PAT				20.602	22.798	24.679
Tamizaje de Diabetes en PAT				12.010	17.449	21.081
Total de Casos TB-VIH	861	981	979	1.278	1.385	1.513
Total de Casos TB-Diabetes				1.421	1.687	1.830

PAT: Persona afectada con tuberculosis

MINSA

Coinfección - Comorbilidad	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Tamizaje de VIH en PAT				17.062	17.406	18.140
Tamizaje de Diabetes en PAT				9.897	13.052	15.564
Total de Casos TB-VIH	710	855	798	985	1.103	1.160
Total de Casos TB-Diabetes				980	1.143	1.231

PAT: Persona afectada con tuberculosis

LIMA METROPOLITANA

Coinfección - Comorbilidad	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Tamizaje de VIH en PAT				8.464	8.419	8.451
Tamizaje de Diabetes en PAT				3.618	5.574	6.619
Total de Casos TB-VIH	400	451	374	432	482	564
Total de Casos TB-Diabetes				491	554	574

PAT: Persona afectada con tuberculosis

LIMA ESTE

Coinfección - Comorbilidad	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Tamizaje de VIH en PAT				2.651	2.621	2.668
Tamizaje de Diabetes en PAT				902	1.630	1.733
Total de Casos TB-VIH	92	98	99	108	114	146
Total de Casos TB-Diabetes				115	162	125

PAT: Persona afectada con tuberculosis

Anexo N°7

INFORME DE ORIGINALIDAD

tesis factores asociados a TB-DM

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%	14%	2%	%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	ateneo.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	docslide.us Fuente de Internet	3%
3	pt.scribd.com Fuente de Internet	1%
4	docplayer.es Fuente de Internet	1%
5	cybertesis.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	www.scielosp.org Fuente de Internet	1%
7	onlinelibrary.wiley.com Fuente de Internet	1%
8	www.scribd.com Fuente de Internet	1%
9	rpe.epiredperu.net Fuente de Internet	1%
	www.ins.gob.pe	
10	Fuente de Internet	1%

EXCLUIR CITAS
EXCLUIR
BIBLIOGRAFÍA

ACTIVO
ACTIVO

EXCLUIR
COINCIDENCIAS

< 1%