



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE MEDICINA

**INADECUADO CONTROL GLICÉMICO COMO FACTOR ASOCIADO DE
TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2. RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD**

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

AUTORA:

DANITZA JASMELLY ARÉVALO GARCÍA

ASESORES:

MG. MARCO ALFARO ANGULO

MG. YURI EDISON LIBERATO SALINAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

TRUJILLO – PERÚ

2016

PÁGINA DEL JURADO

.....
MG. FREDY CABRERA DIAZ
PRESIDENTE DEL JURADO

.....
MG. RICI ELIZABETH PONCE DE LÓPEZ
SECRETARIO DEL JURADO

.....
MG MARCO ALFARO ANGULO
VOCAL DEL JURADO

FECHA DE SUSTENTACIÓN Y APROBACIÓN:

DEDICATORIA

A mis padres Betty García Saavedra y Atilio Arévalo Sánchez, quienes con su esfuerzo y dedicación me formaron para poder desenvolverme como persona y como profesional, y así enfrentar y afrontar los diferentes retos que se presente en el transcurso de mi vida.

A mi hermana Jennifer Arévalo García, por apoyarme emocionalmente y ser parte de las dificultades que he tenido durante mi carrera.

A mi hermana Puelles León por ser parte también de este trabajo, con su ayuda incondicional y apoyo que nunca ha sido negado.

A mis Abuelitos Celmira, Norith y Carlos, quienes fueron el pilar de mi formación y se los debo a ellos por sus consejos y enseñanzas que me brindaron a diario y a mi Papito Pedro que también me enseñó que con la perseverancia y creatividad puedes lograr muchas cosas, ahora desde el cielo está cuidándome y sé que estará orgulloso por mis logros obtenidos hasta ahora.

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por ser la base de todos mis logros realizados hasta ahora, ya que con la fortaleza y fe que me ha regalado todos los días ha sido una luz de bendición para no rendirme y seguir para adelante, y a cada dificultad que se presentaba había una solución, y enseñarme mediante las pruebas a fortalecer mi fe. Le agradezco por permitirme ser hija de unos maravillosos padres y hermana de una bella mujer.

A la Universidad Cesar Vallejo

Por ser la institución que nos formó mediante su única metodología de enseñanza ABP el cual nos ayudó desde los primeros ciclos a tener contacto con la realidad de nuestros pacientes y así darnos cuenta que eran libros abiertos para nuestro aprendizaje.

A todos mis queridos docentes que fueron parte de mi desarrollo profesional que con ahínco, exigencia y espíritu altruista alimentaron mi ambición de formarme como médico.

A mis Asesores

Que gracias a sus conocimientos adquiridos durante su experiencia profesional y laboral me ayudaron a ir puliendo las falencias de mi trabajo; al Dr Yuri Edison Liberato Salinas y al Dr. Marco Alfaro Angulo por la paciencia que les caracteriza para ir mejorando mi tesis y por ende tener un buen producto.

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo, **DANITZA JASMELEY ARÉVALO GARCÍA**, estudiante del Programa Gestión de los Servicios de la Salud, de la Escuela de Postgrado de la Universidad César Vallejo, identificada con DNI **72126051** ; con la tesis titulada **INADECUADO CONTROL GLICÉMICO COMO FACTOR ASOCIADO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD**

Declaro bajo juramento que:

- 1) La tesis es de mi autoría.
- 2) He respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas. Por tanto, la tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente.
- 3) La tesis no ha sido auto plagiado; es decir, no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional.
- 4) Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falseados, ni duplicados, ni copiados y por tanto los resultados que se presenten en la tesis se constituirán en aportes a la realidad investigada.

De identificar la falta de fraude (datos falsos), plagio (información sin citar a autores), auto plagio (presentar como nuevo algún trabajo de investigación propio que ya ha sido publicado), piratería (uso ilegal de información ajena) o falsificación (representar falsamente las ideas de otros), asumo las consecuencias y sanciones que de mi acción se deriven, sometiéndome a la normatividad vigente de la Universidad César Vallejo.

Trujillo, 6 de Diciembre 2016.

Arévalo García, Danitza Jasmelly

N° DNI: 72126051

PRESENTACIÓN

Señores miembros del Jurado:

En cumplimiento del Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad César Vallejo presento ante ustedes la Tesis titulada: “INADECUADO CONTROL GLICÉMICO COMO FACTOR ASOCIADO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD”, la misma que someto a vuestra consideración y espero que cumpla con los requisitos de aprobación para obtener el título Profesional de Médico Cirujano. Tiene como objetivo general evaluar si el inadecuado control glicémico es un factor asociado de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial La Libertad EsSalud durante el periodo 2010 – 2015. Y como objetivos específicos, determinar la frecuencia del inadecuado control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tuberculosis pulmonar, determinar la frecuencia del inadecuado control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tuberculosis pulmonar, explicar si el inadecuado control glicémico está asociado a la tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Red Asistencial La Libertad EsSalud durante el periodo 2010 – 2015 y caracterizar la población en estudio según edad y sexo.

La Autora

ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
PÁGINA DEL JURADO	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD	v
PRESENTACIÓN	vi
ÍNDICE	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCION.....	10
1.2. Trabajos previos	12
1.3. Teorías relacionadas al tema	16
1.4. Formulación del problema.....	19
1.5. Justificación del estudio.....	19
1.6. Hipótesis	19
1.7. Objetivos	20
II. MÉTODO	21
2.1. Tipo y diseño de investigación	21
2.2. Variables, Operacionalización	21
2.3. Población y muestra.....	22
2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad	24
2.5. Método de análisis de los datos.....	24
2.6. Aspectos éticos.....	25
III. RESULTADOS	26
IV. DISCUSIÓN.....	28
V. RECOMENDACIONES	32
VI. REFERENCIAS	33
ANEXO 1	40
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	41
MATRIZ DE CONSISTENCIA PARA ELABORACIÓN DE DESARROLLO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN II	¡Error! Marcador no definido.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es la principal causa de mortalidad por enfermedades infecciosas en adultos. La OMS indica que la población diabética estaría expuesta a un riesgo 2 a 3 veces mayor de desarrollar TB y que alrededor del 10 % de los casos de TB mundial serían diabéticos.

Con la finalidad de determinar si el inadecuado control glicémico es factor asociado a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial La Libertad, en el periodo 2010 a 2015. Se realizó el presente estudio de casos y controles (78 casos y 156 controles) siendo el grupo de casos pacientes diabéticos de ambos sexos que desarrollaron tuberculosis y el grupo de controles pacientes diabéticos de ambos sexos que no desarrollaron tuberculosis.

El estudio encontró que el 72,0% de los sujetos con tuberculosis pulmonar presentó un inadecuado control de la glucosa. El análisis bivariado encontró que el odds ratio del inadecuado control glicémico como factor de riesgo para tuberculosis fue de 1,97 con un intervalo de confianza al 95% entre 1,08 a 3,05 y un p valor de 0,0257; se determinó el odds ratio para el sexo masculino en 2,516 con un intervalo de confianza al 95% entre 1,42 a 4,45 y un p de 0,01.

El estudio concluye afirmando que: el inadecuado control de la glucosa es un factor asociado confiable y significativo para padecer tuberculosis pulmonar; el sexo masculino también resultó ser un factor asociado confiable y significativo.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, tuberculosis pulmonar, inadecuado control de la glicemia.

ABSTRACT

Tuberculosis is the leading cause of mortality from infectious diseases in adults. The WHO indicates that the diabetic population would be exposed to a 2 to 3 times greater risk of developing TB and that around 10% of the global TB cases would be diabetic.

In order to determine if the inadequate glycemic control is a factor associated with pulmonary tuberculosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the La Libertad Care Network, between 2010 and 2015. The present case-control study (78 cases and 156 controls) being the group of diabetic patients of both sexes who developed tuberculosis and the group of diabetic patients of both sexes who did not develop tuberculosis.

The study found that 72% of subjects with pulmonary tuberculosis had inadequate glucose control. The bivariate analysis found that the odds ratio of inadequate glycemic control as a risk factor for tuberculosis was 1,97 with a 95% confidence interval between 1,08 and 3,05 and p value of 0,0257; The odds ratio for the male sex was determined in 2,516 with a 95% confidence interval between 1,42 and 4,45 and a p of 0,01.

The study concludes by stating that: inadequate glucose control is a reliable and significant associated factor for pulmonary tuberculosis; Male sex also proved to be a reliable and significant associated factor.

Key words: Diabetes mellitus type 2, pulmonary tuberculosis, inadequate glycemic control.

I. INTRODUCCION

1.1. Realidad Problemática

Hoy en día la tuberculosis es la principal causa de muerte por patologías infecciosas en personas adultas representando la cuarta parte de muertes por enfermedades prevenibles en países en vías de desarrollo. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) al año reporta un promedio de ocho a nueve millones de casos nuevos, con una tasa de incidencia de 139 por 100000 habitantes, 1.7 millones de muertes presentó una prevalencia de 510545 casos de tuberculosis multidrogoresistentes, lo cual indica una preocupante y gran problemática a nivel mundial. (2)

Así mismo la OMS da a conocer que la diabetes mellitus es una amenaza a nivel mundial. Existen más de 180 millones de personas que padecen esta enfermedad, con una proyección a duplicar la cifra para el año 2030. Por ejemplo en el 2005 se registraron 1.1 millones de defunciones por diabetes mellitus de los cuales aproximadamente el 80% se presentaron en países de bajos y medio recursos. (3,4)

En la república mexicana, según cifras oficiales la diabetes ocupa el primer puesto como una de las causas más frecuentes y principales de mortalidad con cifras que van desde 60000 muertes y 400000 casos nuevos al año. (5)

Precisamente la importancia de la asociación entre la Tuberculosis y la diabetes mellitus fue establecida por la Organización Mundial de la Salud. Los informes indican que las personas que padecen de diabetes presentan un riesgo 2 a 3 veces mayor de desencadenar tuberculosis y que alrededor del 10% de personas tuberculosas cursarían con diabetes. (6)

Estudio científico indica que la diabetes mellitus causa alteración del sistema inmunológico, produciendo en la persona mayor susceptibilidad a padecer infecciones microbianas. (7) En estudio epidemiológico analizaron con mayor profundidad la relación existente entre la diabetes y la tuberculosis y descubrieron la prevalencia de tuberculosis activa en personas que padecen

diabetes mellitus. (8) Un estudio de cohorte dio a conocer que los diabéticos tienen tres veces más el riesgo de adquirir tuberculosis de aquellos que no presentan la infección. (9)

Por otro lado dos estudios realizados en el sur de la India, mostraron una prevalencia muy alta de diabetes entre la población tuberculosa afirmando que existe interacción entre estas dos enfermedades y que se debe tratar como un binomio. (10,11)

Así mismo existen pruebas de dependencia a la insulina, como marcador de gravedad en pacientes con tuberculosis y el inadecuado control de la glicemia predice un aumento de riesgo considerable de padecer tuberculosis. (12,13) En otro estudio se encontró que pacientes que presentaron hemoglobina glicosilada mayor al 7%, tuvieron el riesgo tres veces mayor de contraer tuberculosis activa a comparación de las personas que presentaron niveles de hemoglobina glicosilada por debajo del 7%.(14, 15)

A nivel sudamericano, el Perú ocupa el noveno lugar en prevalencia de diabetes con un 8,15% en adultos, el primer lugar lo ocupa Surinam con una prevalencia de 12%. (16)

Pese a la información encontrada no existen suficientes datos en cuanto a la epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú; estudios brindan estimaciones de esta patología alrededor del 5 al 7%. En el programa de Tuberculosis Pulmonar en el Perú se ofrece un plan de tratamiento completo y de forma gratuita sin embargo en las personas que padecen de diabetes, hipertensión, depresión y artritis no se cuenta con este plan. (4)

La relación que existe entre la diabetes y la tuberculosis es bidireccional, debido a que la diabetes produce un efecto negativo sobre la evolución clínica de la tuberculosis (17) con un riesgo incrementado de fallar el tratamiento, recaída y por lo tanto la muerte; por otro lado la tuberculosis induce el mal control glicémico en la población diabética.(18) Una de las consecuencias de padecer ambas patologías es que el tratamiento empleado será más caro y se presentará mayor riesgo de muerte a comparación del que sufre sólo una de éstas. (15,19)

La tuberculosis tiene un gran impacto negativo sobre el control de la glicemia y sobre las complicaciones de la diabetes, como cardiopatía isquémica y la insuficiencia renal. (20,21)

El riesgo de fallecer que presentan las personas tuberculosas y diabéticas es entre 4 a 5 veces más alto que en la población tuberculosa que no cursa con diabetes. (22)

1.2. Trabajos previos

Leung C et al (23) en China, realizaron un estudio analítico de cohortes en 42116 pacientes de 65 años o más. La diabetes mellitus se asoció con un aumento moderado en el riesgo de tuberculosis activa, tuberculosis confirmada por cultivo con un odds de 1,77 confiable. Los sujetos diabéticos con hemoglobina A1c < 7 % en la inscripción no estaban en mayor riesgo.

Sagastegui-Villar (24) realizó un estudio con la finalidad de determinar los factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente, mediante un estudio de casos y controles en el Hospital Santa Isabel de Trujillo en 34 casos y 68 controles. El principal factor de riesgo fue el abandono al tratamiento, seguido de antecedente de tratamiento previo, contacto con tuberculosis multidrogorresistente y tratamiento irregular. La diabetes mellitus no fue factor de riesgo.

Ramos et al (25) con el objetivo de caracterizar los hallazgos epidemiológicos en hospitales piloto de vigilancia de diabetes, realizaron un estudio transversal. Se evaluaron 2959 casos el 65,4% presentaron valores de glucosa ≥ 130 mg/dL y el 73,4% HbA1c $\geq 7,0\%$. Se evidenció que la tuberculosis pulmonar fue la segunda complicación infecciosa después del pie diabético. El estudio demuestra que la tuberculosis constituye una comorbilidad de gran importancia en estos pacientes.

Mendoza-León (26) determinó la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 mal controlada y la resistencia a fármacos antituberculosos, mediante un estudio observacional, retrospectivo, en un grupo de 1083 casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar durante el periodo 2010-2012, se evaluó el nivel de

control glicémico, Hb glicosilada. Se encontró que 79 (7,3 %) tenían a la vez el diagnóstico de diabetes mellitus con 63 sujetos con mal control glicémico. La diabetes mellitus tipo 2 es factor de riesgo de tuberculosis pulmonar que podría afectar la respuesta al tratamiento, concluyendo que la combinación de tuberculosis y diabetes mellitus representan una amenaza para la salud mundial.

Rodríguez-Hidalgo (27) realizó un estudio buscando determinar los factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente, mediante un estudio de casos y controles en 73 pacientes y 239 controles. El estudio reportó que la diabetes mellitus fue considerada el quinto factor de riesgo después de los siguientes factores: antecedente de fracaso a esquema primario, contacto de pacientes con tuberculosis, drogadicción, irregularidad o abandono de tratamiento.

Pavan K et al (28) en India, el 2016 realizaron un estudio observacional comparativo, en 88 individuos, 44 casos y 44 controles. Se evaluaron los niveles de adipocitocinas en pacientes con tuberculosis pulmonar y tuberculosis latente, comparándose los resultados de los diabéticos con los no diabéticos además se evaluaron los niveles de leptina, adiposina. Se concluye que la presentación de tuberculosis pulmonar activa y su progresión guarda relación con la alteración de los niveles sistémicos de adiponectinas, lo que indica que la diabetes altera la inflamación del tejido adiposo subyacente y contribuye potencialmente a la patogénesis de la enfermedad de la tuberculosis.

Lee P. et al (29) en Taiwán, el 2016, realizaron un estudio de cohortes para evaluar si el control de la glucemia se relaciona con el riesgo de tuberculosis. Se encontró que los pacientes diabéticos al tener mal control de la glucosa presentaron un riesgo mayor de tuberculosis presentando un riesgo relativo de 2,21 con un intervalo de confianza al 95% de 1,63 a 2,99 y un $p < 0,001$. El estudio concluye que un buen control de la glucemia podría potencialmente modificar el riesgo de tuberculosis entre los pacientes diabéticos y puede contribuir al control de la tuberculosis en entornos en que la diabetes mellitus y tuberculosis son frecuentes.

Baker et al (30) en Taiwán, buscando medir la asociación entre la tuberculosis y la diabetes y la gravedad de la diabetes, realizaron un estudio de cohortes en 17715 personas. Se concluyó que la diabetes es un factor de riesgo para tuberculosis y del mismo modo este riesgo se incrementa en pacientes que presentan evolución tórpida de la diabetes.

Pizzol et al (31) en Mozambique, con el objetivo de explicar la asociación entre tuberculosis y diabetes, efectivizaron un estudio de revisión bibliográfica. Encontraron que pacientes con Diabetes Mellitus; la incidencia de tuberculosis es 2 a 4 veces mayor que en la población general, con una proporción de género de 1 a 1. El estudio concluye que la tuberculosis y la diabetes mellitus son un claro ejemplo de correlación entre las enfermedades transmisibles y no transmisibles, con una tendencia creciente en todo el mundo, especialmente en el contexto de la pobreza, la falta de saneamiento, deficiencias nutricionales, etc.

Makaroff & Hegelund (32) en Bélgica, realizaron un estudio de revisión sobre la tuberculosis pulmonar y la diabetes mellitus. Encuentra en su revisión que las personas con diabetes tienen de 1,3 a 8,9 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis activa, en comparación de las personas que no tiene diabetes. Personas con diabetes de diez años o más constituyen el grupo de más alto riesgo. Este riesgo se ve incrementado sobre todo en los grupos urbanos con diabetes mal controlada, y empeorando el curso de la tuberculosis. El estudio concluye, las personas tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa, este riesgo es mucho mayor cuando la diabetes mellitus tiene un mal control.

Kapur A (33) en India, en un estudio de revisión propone que la diabetes mellitus tipo 2 predispone la tuberculosis y a la vez la tuberculosis empeora el control de la glucemia en los diabéticos. Reporta que la hiperglucemia crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ocasiona un síndrome inflamatorio crónico en el que tanto el sistema inmune innato como el adaptativo son ineficaces en la compensación y destrucción de patógenos esto a su vez empeora la resistencia a la insulina y la regulación de la glucosa, poniendo en marcha un contraproducentes espiral de la hiperglicemia infección y más hiperglucemia. Informa que un mejor manejo de la diabetes mellitus tipo 2, con

niveles más óptimos de glucosa reducen significativamente el riesgo de enfermar por tuberculosis. El estudio concluye que existen pruebas que demuestran que la mejora del control metabólico en las personas con diabetes mellitus beneficia previniendo la tuberculosis y mejora los resultados en el tratamiento cuando está ya se ha presentado.

Menon S (21) realizó una investigación bibliográfica encontrando que el envejecimiento y la diabetes mellitus pueden agravar aún más la desnutrición proteico energético que a su vez afecta los linfocitos T afecta las defensas inmunológicas, lo que incrementa el riesgo de desarrollar tuberculosis aún más en aquellos sujetos con una tuberculosis latente. El estudio concluye que: Dado el aumento de envejecimiento de la población con diabetes mellitus y desnutrición proteico calórica, especialmente en entornos con pocos recursos, estas interacciones sinérgicas tripartitos deben examinarse si se quiere evitar una creciente epidemia de tuberculosis. La implementación de un enfoque integral que lo abarca todo para frenar la transmisión está claramente indicada.

Ugarte-Gil & Moore (4) en su estudio de revisión bibliográfica con el objetivo de demostrar las evidencias que hoy en día se presenta sobre tuberculosis y diabetes mellitus concluye afirmando que la diabetes mellitus mal controlada presenta mayor riesgo de tuberculosis y cuando esta se presenta suele tener peor evolución que los pacientes no diabéticos o aquellos diabéticos con un buen control de la enfermedad.

Bailey & Grant (34) buscando evaluar la asociación de diabetes mellitus con tuberculosis, realizaron un estudio de revisión. Como resultado del estudio se reveló que la diabetes mellitus hace una contribución sustancial a la carga de tuberculosis incidente en todo el mundo y también puede empeorar la gravedad de la tuberculosis y el resultado del tratamiento. Y concluyen que la diabetes mellitus predispone a desarrollar tuberculosis activa.

Faurholt-Jepsen et al (35) en Tanzania, con la finalidad de dar a conocer la asociación entre diabetes mellitus y tuberculosis, realizaron un estudio analítico de casos y controles en 803 casos y 350 controles. Llegando a la conclusión que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar.

Prince et al (36) en India, el 2016 con el fin de determinar los factores de riesgo para tuberculosis y la influencia de la diabetes mellitus, realizaron un estudio logístico multivariante para la ocurrencia simultánea de diabetes mellitus y tuberculosis. El estudio encontró que los individuos diabéticos presentaron un mayor riesgo de presentar, el bajo índice de masa corporal asociado a la diabetes mellitus incremento aún más el riesgo de tuberculosis. El estudio concluye que se debe realizar pesquisa para tuberculosis en todo paciente con diabetes mellitus y no debe descuidarse a los sujetos con índice de masa corporal bajo.

1.3. Teorías relacionadas al tema

La tuberculosis pulmonar es una infección cuya evolución es crónica, ocasionada por un conjunto de bacterias del orden Mycobacterium, principalmente *M. tuberculosis*. Tiene mayor importancia epidemiológica, que no discrimina sexo ni edad. (36, 37)

La transmisión suele producirse de persona a persona por medio de la vía aérea a través de las gotitas de flugge, que son expulsadas al momento que la persona con la infección tose, estornuda o habla. Los bacilos se encargan de formar los núcleos de esta microgotas de aproximadamente 1 a 5 um de diámetro facilitando su permanencia de manera suspendida en el aire por varias horas; sin embargo las partículas de mayor tamaño, son menos contagiosas aunque tengan mayor cantidad de bacilos, puesto que éstas descienden por efecto de la gravedad, y en el caso de que sean inhaladas las secreciones mucosas y la tos las elimina. (38; 39)

Son aerobios estrictos, inmóviles, no esporulados, ni encapsulados de tipo Gram-positivos, sus envolturas están constituidas por una cápsula, una pared celular y una membrana plasmática que sirve de protección contra múltiples factores externos, teniendo interacción directa con elementos del sistema inmune (40, 41).

La DM de tipo 2 es un grupo heterogéneo de diversos trastornos que se suelen caracterizar por diferentes grados variables de resistencia a la acción de la insulina por los tejidos periféricos, como trastornos en la secreción de ésta y aumento de la producción de glucosa, generando de esa forma el

fenotipo común de la Diabetes Mellitus tipo 2. También posee un componente genético considerándose como enfermedad multifactorial y poligénica en la cual varios loci – genéticos favorecen la vulnerabilidad y que algunos factores del ambiente como la nutrición y la actividad física controlan aún más la expresión fenotípica de esta enfermedad. Por lo tanto debemos considerar que es el resultado de una carga genética que tiende a ser aumentada por la interacción con el medio ambiente. (42)

La vulnerabilidad para padecer tuberculosis se debe a la producción de citocinas como la: IL-4, IL-5, IL-6, IL- 10, IL-13 y TGF- β que se caracterizan por antagonizar la respuesta inmunológica de tipo celular y por lo tanto produciendo su alteración y favoreciendo el desarrollo de la enfermedad. (43)

La bacteria *M. tuberculosis* llega a los alvéolos pulmonares donde interactúa con los Macrófagos Alveolares (MA) que constituyen la primera línea de defensa en el pulmón, que definirá el control de la infección; o bien, el desarrollo de la enfermedad. Utiliza diferentes vías de entrada a los MA, promoviendo su fagocitosis a través de diferentes receptores que se encuentran presentes en la superficie de la misma como: receptores Fc, receptores de complemento, CR1 y CR3/CR4, receptores de manosa, receptores carroñeros (Scavenger) y receptores para la proteína surfactante A (44). El *Mycobacterium tuberculosis* es destruido por mecanismos bactericidas y proteolíticos, con la consecuente generación de péptidos y antígenos. (45)

Estudios reportan que entre el 5 y 30% de la población que presenta tuberculosis pulmonar padecen de diabetes mellitus tipo 2, llegando a la conclusión que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar. Así mismo se informa que aquellos que tengan menos de 40 años y que cursan con diabetes mellitus tienen un riesgo de aproximadamente 10.8% de desarrollar tuberculosis pulmonar; también existe un riesgo relativo mayor en naciones con alta incidencia de tuberculosis pulmonar, lo que significa que el porcentaje de diabetes mellitus tipo 2 ayuda a la epidemia de TB en países en vías de desarrollo. (48;49)

Un estudio que se realizó en la India demostró que el 14.8% de los pacientes que presentaban tuberculosis pulmonar estaban asociados a la diabetes

mellitus. (6) Mientras que en México la asociación entre estas patologías para el año 2010 fue de 22,1 % para TB – DM (44).

Por otro lado las condiciones socioeconómicas y estilo de vida desordenada en los países en desarrollo contribuyeron al aumento de casos de diabetes mellitus proyectándose una cifra de más de 400 millones de personas afectadas para el año 2030. Estimando que el 70% de la población vivirá en países donde la tuberculosis pulmonar es una enfermedad endémica. (51)

La Organización Mundial de la Salud proyecta que en las próximas décadas la incidencia de tuberculosis pulmonar será erradicada en su mayoría a nivel mundial. Por ello se calcula que la población que padecerá de tuberculosis y de diabetes mellitus en el año 2030 será del 12,6% (IC 95%: 9.2 – 17.3%). (52)

La relación entre tuberculosis y diabetes mellitus ha llamado la atención de investigadores y médicos clínicos hace mucho tiempo ya que el mal control de la glicemia predispone a una mayor vulnerabilidad y a una forma más agresiva de tuberculosis pulmonar. (53).

1.4. Formulación del problema

¿Es el inadecuado control glicémico un factor asociado a la tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial La Libertad - EsSalud durante el periodo 2010 – 2015?

1.5. Justificación del estudio

Diabetes mellitus y la tuberculosis pulmonar constituyen en la actualidad dos problemas sanitarios de connotada importancia debido a la morbilidad y mortalidad que cada uno de ellos representa (46).

La asociación entre la diabetes mellitus y la tuberculosis se erige como una nueva preocupación en la comunidad médica y para la salud pública mundial, representando alta carga de enfermedad y posiblemente también de mortalidad conjunta, parcialmente cuantificada, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro, en donde las investigaciones en este entorno son escasas (56).

Pocos son los estudios nacionales con este enfoque y su ejecución, lo cual representa un nuevo lineamiento de investigación en el área, ya que se pretende aportar el conocimiento científico necesario a fin de desarrollar diferentes estrategias en la solución de este problema, permitiendo tener una acción focalizada y coordinada por lo que se busca mejorar la concientización de la población y de esa manera llevar un control adecuado de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus y así evitar complicaciones posteriores.

El presente estudio busca establecer la asociación entre el inadecuado control glicémico y el desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Red Asistencial La Libertad. EsSalud durante el periodo 2010 – 2015.

1.6. Hipótesis

El inadecuado control glicémico es factor asociado de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial La Libertad el periodo 2010 – 2015

1.7. Objetivos

1.7.1. Objetivo general

- Evaluar si el inadecuado control glicémico es un factor asociado de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Red Asistencial La Libertad EsSalud durante el periodo 2010 – 2015.

1.7.2. Objetivos específicos.

- Determinar la frecuencia del inadecuado control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tuberculosis pulmonar.
- Determinar la frecuencia del inadecuado control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tuberculosis pulmonar.
- Explicar si el inadecuado control glicémico es un factor asociado a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en Red Asistencial EsSalud La Libertad durante el periodo 2010 – 2015
- Caracterizar la población en estudio según sexo

II. MÉTODO

2.1. Tipo y diseño de investigación

- El estudio es observacional, casos y controles

2.2. Variables, Operacionalización

Variable independiente: Inadecuado control glicémico.

Variable dependiente: Tuberculosis pulmonar

2.2.1. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
Inadecuado Control Glicémico	Ausencia de monitorización rigurosa de la glucemia (55).	Valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 7 % en el momento del diagnóstico de TBC. Su evidencia se realizará mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes en estudio.	Si / No	Cualitativa Nominal
Tuberculosis Pulmonar	Infección pulmonar por Mycobacterium tuberculosis (36).	Infección pulmonar por Mycobacterium tuberculosis evidenciada mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes en estudio, con baciloscopía positivo.	Si / No	Cualitativa Nominal

2.3. Población y muestra

2.3.1. Población

Estuvo constituida por los pacientes diabéticos de ambos sexos con y sin tuberculosis pulmonar atendidos en la Red Asistencial La Libertad EsSalud durante el periodo 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015 y que cumplan con los criterios de selección establecidos para el presente estudio.

2.3.1.1. Criterios de inclusión

Para los casos

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
- Historias clínicas de pacientes diabéticos de ambos sexos de edad mayor de 18 años.

Para los controles

- Historias clínicas de pacientes diabéticos de ambos sexos de edad mayor de 18 años.
- Historias clínicas de pacientes con diabetes mellitus que no presentaron tuberculosis pulmonar.

2.3.1.2. Criterios de exclusión

Para los casos

- Pacientes en cuyas historias clínicas se evidencie la carencia de monitorización laboratorial completa para el desarrollo de los objetivos del estudio.
- Pacientes cuya historia clínica presente data incompleta para la recolección de información necesaria para el desarrollo de la investigación.

- Pacientes con otros trastornos endocrinológicos (diabetes insípida, trastornos tiroideos, trastornos del eje hipotálamo – hipófisis, etc.).
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias y/o en tratamiento quimioterápico específico.
- Pacientes en tratamiento y uso prolongado de corticoides (por ejemplo: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc.).

Para los controles

- Pacientes en cuyas historias clínicas se evidencie la carencia de monitorización laboratorial completa para el desarrollo de los objetivos del estudio.
- Pacientes cuya historia clínica presente data incompleta para la recolección de información necesaria para el desarrollo de la investigación.
- Pacientes con otros trastornos endocrinológicos (diabetes insípida, trastornos tiroideos, trastornos del eje hipotálamo – hipófisis, etc.).
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias y/o en tratamiento quimioterápico específico.
- Pacientes en tratamiento y uso prolongado de corticoides (por ejemplo: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc.).

2.3.2. Muestra

Estuvo conformada por 75 casos y 150 controles. Siendo los casos el grupo con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y los controles el grupo sin tuberculosis pulmonar atendidos en la Red Asistencial La Libertad EsSalud durante el periodo 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015. (Anexo 1)

2.3.2.1. Unidad de análisis

Estuvo constituida por cada una de las historias clínicas de aquellos pacientes diabéticos de ambos sexos con y sin tuberculosis pulmonar atendidos en EsSalud Red Asistencial La Libertad durante el periodo 1° de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015 y que cumplan con los criterios de selección establecidos para el presente estudio.

2.3.2.2. Muestreo

Se realizó un muestreo aleatorio sistemático

2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad

La técnica utilizada fue la revisión de historias clínicas.

La información fue recolectada mediante un instrumento de recolección de datos (anexo 2).

El procedimiento se detalla a continuación:

Se revisó los archivos de Estadística de los Hospitales de la Red Asistencial EsSalud La Libertad, después se reclutaron las historias clínicas desde el archivo de los pacientes diabéticos atendidos en los Hospitales de la Red Asistencial La Libertad EsSalud durante Enero 2010 – Diciembre 2015, posteriormente se seleccionaron las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se procedió a la elección de las historias que participarán en la investigación en forma aleatoria y proporcional, recopilaron los datos en una hoja de recolección de información (Anexo 2) y finalmente estos datos fueron registrados en un archivo de base de datos del programa SPSS versión 23.0 en español para su posterior análisis.

2.5. Método de análisis de los datos

Para el presente estudio se consideró el Odds Ratio (OR) como estadígrafo. Se establecerá factor asociado cuando el OR sea > 1 .

2.6. Aspectos éticos

El presente estudio se realizó respetando la declaración de Helsinsky II (63), considerando el principio 24 de Comité de Ética de Investigación y la previa autorización de los Hospitales de la Red Asistencial La Libertad.

III. RESULTADOS

Se presenta a continuación los resultados en tablas.

Tabla 1. Distribución de casos y controles según control de glucemia

Inadecuado control glicémico	Tuberculosis pulmonar				Total	
	Si		No		n	%
	N	%	n	%		
Si	54	72,0	85	56,7	139	61,8
No	21	28,0	65	43,3	86	38,2
Total	75	100,0	150	100,0	225	100,0

Fuente: Historias clínicas de la Red Asistencial- La Libertad 2010 – 2015

$X^2 (1, N = 225) = 4,98$; p valor = 0,0257

Odds ratio = 1,97, IC 95% (1,08 – 3,05)

La tabla 1 muestra que la frecuencia de diabéticos con mal control de la glucosa para desarrollar Tuberculosis Pulmonar es de 72%, que representa n: 54; por otro lado la frecuencia de diabéticos sin mal control de la glucosa con tuberculosis pulmonar es 28%, que representa n: 21

El análisis bivariado muestra que el inadecuado control glicémico es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar.

Tabla 2. Distribución de casos y controles según sexo

Sexo	Tuberculosis pulmonar				Total	
	Si		No		n	%
	n	%	n	%		
Masculino	46	61,3	58	38,7	104	46,2
Femenino	29	38,7	92	61,3	121	53,8
Total	75	100,0	150	100,0	225	100,0

Fuente: Historias clínicas de la Red Asistencial - La Libertad 2010 – 2015

$\chi^2 (1, N = 225) = 10,35; p \text{ valor} = 0,01$

Odds ratio = 2,516, IC 95% (1,42 – 4,45)

La tabla 2 muestra que el sexo masculino predomina en un 61.3% con tuberculosis Pulmonar, el cual representa n: 46; mientras que el sexo femenino se encontró en un 38.7% representando n: 29.

El análisis bivariado muestra que el sexo masculino es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar.

IV. DISCUSIÓN

Nuestros resultados señalan que la diabetes es un factor de riesgo para la tuberculosis pulmonar, estos resultados concuerdan con lo reportado por Mendoza-León (26) quien concluye que hay una creciente evidencia de que la DM es un importante factor de riesgo de TB y afirma que la combinación de TB y DM representan una amenaza para la salud mundial (26), aunque revisando el trabajo de Mendoza-León, no se encuentra ningún indicador de riesgo y el diseño de su investigación impide la determinación de estos indicadores.

Otro estudio realizado en Mozambique el 2016 por Pizzol et al (31) quienes reportan porcentajes mayores, que oscilan entre un 10% a 25% de entre los 1,5 millones de personas que mueren de TB cada año también se ven afectados por DM, mientras que los diabéticos tienen un mayor riesgo de mortalidad por tuberculosis. Esta situación se explica por lo reportado por Kapur A (33) quien realizó un estudio de revisión en la India el 2016 donde afirma que la hiperglucemia crónica en pacientes con DM tipo 2 ocasiona un síndrome inflamatorio crónico en el que tanto el sistema inmune innato como el adaptativo son ineficaces en la compensación y destrucción de patógenos esto a su vez empeora la resistencia a la insulina y la regulación de la glucosa, poniendo en marcha un contraproducente espiral de la hiperglicemia infección y más hiperglucemia (33).

Menon S (21) en un estudio de revisión realizado en USA el 2016 explica que el envejecimiento celular y la diabetes mellitus pueden agravar aún más la desnutrición proteico energética que a su vez afectan los linfocitos T y las defensas inmunológicas situación que incrementa el riesgo de desarrollar TB (21). Estos reportes de Kapur (2016) y Menon (2016) aportan las bases teóricas y fisiopatológicas de porque la DM y especialmente el mal control de esta se asocian con un mayor riesgo de padecer TB.

Leung C et al en China durante el 2008 (22) quien en un estudio en el que demuestra que la diabetes mellitus se relaciona con un moderado incremento de la TB más no para la TB extrapulmonar, afirma también que los sujetos con

valores de Hb glicosilada menores a 7 % están exentos de este riesgo, más no así para aquellos que presentan un mal control de la glucosa.

Lee P et al (Taiwán, 2016) por su parte reportan que el riesgo de DM no fue diferente entre los diabéticos con buen control de la DM y el grupo de sujetos sin diabetes, encontrando solo como factor de riesgo de TB en los pacientes diabéticos con mal control de la glucosa, en quienes se reporta un riesgo relativo de 2,21 con un IC al 95% de 1,63 a 2,99, con un $p < 0,001$ (28), este estudio concuerda con lo reportado en nuestro estudio, e incluso los valores reportados en el análisis bivariado se aproximan a nuestros resultados. Sin embargo difiere del nuestro ya que no valoramos al control adecuado, ni a la ausencia de DM.

Por su parte Baker (30) encuentran que la diabetes se asoció significativamente con la TB con un OR de 2,09 y un IC al 95% de 1,10 a 3,95 en comparación de las personas sin diabetes (29), el estudio reporta además que el mal control de la diabetes o la evolución tórpida de esta se asocia de forma más intensa con la TB, así reporta un OR de 3,45 y un IC al 95% de 1,59 a 7,50, llegando a la conclusión que la DM es un factor de riesgo para TB y del mismo modo este riesgo se incrementa en pacientes que presentan evolución tórpida de la diabetes, situación última que guarda relación con los resultados que encontramos en el presente trabajo.

Resultados parecidos obtienen Bailey & Grant (34) quienes realizaron un estudio de revisión, contribuyendo que la DM es responsable de una importante proporción de la carga de TB en todo el mundo y que además puede empeorar la gravedad de la tuberculosis, afirmando en su estudio que la incidencia de TB es de 2 a 5 veces en los sujetos con DM en relación a aquellos que no la padecen

Un estudio de revisión realizado en Bélgica el 2016 por Makaroff & Hegelund (32) sobre TB y DM con alcance mundial llegan a la conclusión de que las personas con DM tienen entre 1,3 a 8,9 veces un aumento en el riesgo de desarrollar una TB activa en comparación a las personas que no tienen diabetes, el mismo que se ve incrementado en los grupos con diabetes mal controlada e incluso empeoran el curso de la TB, coincidiendo con nuestro trabajo la parte donde el riesgo de TB se incrementa en el grupo de sujetos diabéticos con mal control de la glucosa.

El estudio reportó también la asociación de riesgo entre el sexo masculino y la tuberculosis pulmonar encontrándose una fuerte asociación de riesgo, siendo más fuerte que la reportada en el caso de mal control de la glucosa. Es importante señalar que el diseño muestral no contempla al sexo masculino como predictor de TB, por lo tanto los resultados en relación al sexo masculino pueden no ser fiables. Precisamente este hallazgo difiere de lo reportado por Sagastegui-Villar (24), quien en su estudio de casos y controles encontró que el sexo femenino es un factor de riesgo reportando un odds ratio de 1,8. Sin embargo el IC al 95% de 0,77 a 4,07 le resta confiabilidad debido al límite inferior menor, y el p valor del chi cuadrado fue de 0,103 restándole también significancia estadística. Por su parte Rodríguez-Hidalgo (27) en su estudio realizado con la data de la Región la libertad reporto que el sexo masculino se presentó en un 66,7 % de los pacientes con TB sensible y en un 56,2 % de los pacientes con TB MDR aunque en su estudio no muestra indicadores de riesgo, estos porcentajes altos atribuidos al sexo masculino, lo señalan como el principal afectado por la TB.

Un estudio realizado en Tanzania por Faurholt-Jepsen et al (35) quien reporta diferencias entre la proporción sexo entre diabéticos y no diabéticos, presentándose el sexo femenino entre los casos y controles con 38% y 45% respectivamente, con esta información es posible (aunque no se reporta en el estudio) calcular el odds ratio para el sexo masculino como riesgo para TB, el cual es de 1,98 y su intervalo de confianza al 95% es de 1,4 a 2,6. Esta información respalda los datos obtenidos en la presente tesis.

CONCLUSIÓN

1. La frecuencia del inadecuado control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tuberculosis pulmonar fue de 72%.
2. La frecuencia del inadecuado control glicémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tuberculosis pulmonar fue de 56,7%.
3. El inadecuado control de la glucosa es un factor asociado para padecer tuberculosis pulmonar en los pacientes de los hospitales de la Red de Salud La Libertad EsSalud, durante enero de 2010 a diciembre de 2015.
4. El sexo masculino es predominante en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en la Red de Salud La Libertad EsSalud, durante enero de 2010 a diciembre de 2015.

V. RECOMENDACIONES

1. Difundir el presente estudio de investigación, sobre todo en los establecimientos de la Red Asistencial La Libertad de EsSalud.
2. Descartar Tuberculosis pulmonar al 100% de pacientes diabéticos con inadecuado control de la glucosa.
3. Realizar un nuevo diseño que incorpore otros factores de riesgo para tuberculosis pulmonar.

VI. REFERENCIAS

1. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 21 de febrero de 2013;368(8):745-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1200894>
2. Scott C, Kirking HL, Jeffries C, Price SF, Pratt R. Tuberculosis trends—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(10):265–269. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/25789741>
3. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2 de julio de 2011;378(9785):31-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21705069>
4. Ugarte-Gil C, Moore DA. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: Problema aún sin resolver. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. enero de 2014;31(1):137-42. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342014000100020&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Saldaña RG, Arreola ADC, Palencia AR, Gálvez RB, Reza CG. Diabetes y educación. *Educ Salud Bol Científico Cienc Salud ICSA [Internet]*. 2016; 4(8). Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php>
6. Kapur A, Harries AD, Lönnroth K, Wilson P, Sulistyowati LS. Diabetes and tuberculosis co-epidemic: the Bali Declaration. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):8/10. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(15\)00461-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(15)00461-1/abstract)
7. Estrella S, Garcia-Diaz DF, Codner E, Camacho-Guillén P, Pérez-Bravo F. Expresión de miR-22 y miR-150 en diabetes mellitus tipo 1: posible asociación con autoinmunidad y características clínicas de la enfermedad. *Med Clínica*. 2016;147(6):245–247. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775316301646>
8. Zhao Q, Xiao X, Lu W, Qiu LX, Zhou CM, Jiang WL, et al. Screening diabetes in tuberculosis patients in eastern rural China: a community-based cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1370–1376. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/contentone/ijatld/ijatld/2016/00000020/00000010/art00021>
9. 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. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041367>

10. Kornfeld H, West K, Kane K, Kumpatla S, Zacharias RR, Martinez-Balzano C, et al. High Prevalence and Heterogeneity of Diabetes in TB Patients from South India: A Report from the Effects of Diabetes on Tuberculosis Severity (EDOTS) Study. *Chest* [Internet]. 2016 [citado 14 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216416181>
11. Elaine AY, Finkelstein JL, Bonam W, Glesby MJ, Russell DG, Brannon PM, et al. Vitamin D Status and Diabetes Among Patients with Suspected Tuberculosis in Rural South India. *FASEB J*. 2016;30(1 Supplement):668–7. Disponible en: http://www.fasebj.org/content/30/1_Supplement/668.7.short
12. Giraldo ÁM, Conde R, Herrera H, Mugnier J, Torres Duque CA. Tuberculosis and diabetes association low frequency from an outbreak recently. *Rev Médica Risaralda*. 2016;22(1):64–67. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0122-06672016000100011&script=sci_arttext&tlng=pt
13. Valencia Sancho DA. Asociación entre diabetes y tuberculosis en las unidades de salud de la coordinación zonal 9. 2015 [citado 14 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/8688>
14. Sariko ML, Mpagama SG, Gratz J, Kisonga R, Saidi Q, Kibiki GS, et al. Glycated hemoglobin screening identifies patients admitted for retreatment of tuberculosis at risk for diabetes in Tanzania. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(4):423. disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869164/>
15. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. diciembre de 2009;9(12):737-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945809/>
16. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clínica E Investig En Arterioscler*. septiembre de 2016;28(5):245-56. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916816000176>
17. Viney K, Cavanaugh J, Kienene T, Harley D, Kelly PM, Sleigh A, et al. Tuberculosis and diabetes mellitus in the Republic of Kiribati: a case–control study. *Trop Med Int Health*. 1 de mayo de 2015;20(5):650-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12462/abstract>
18. Kumar NP, Moideen K, Viswanathan V, Kornfeld H, Babu S. Effect of standard tuberculosis treatment on naive, memory and regulatory T cell homeostasis in tuberculosis-diabetes co-morbidity. *Immunology* [Internet]. 2016 [citado 14 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.12632/abstract>
19. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop*

Med Int Health. 1 de noviembre de 2010;15(11):1300-14. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x/abstract>

20. Arnold M, Beran D, Haghparast-Bidgoli H, Batura N, Akkazieva B, Abdraimova A, et al. Coping with the economic burden of Diabetes, TB and co-prevalence: evidence from Bishkek, Kyrgyzstan. *BMC Health Serv Res.* 2016;16(1):1. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1369-7>
21. Menon S, Rossi R, Nshimyumukiza L, Wusiman A, Zdraveska N, Eldin MS. Convergence of a diabetes mellitus, protein energy malnutrition, and TB epidemic: the neglected elderly population. *BMC Infect Dis.* 2016;16:361. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1718-5>
22. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J-L, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med.* 2003;138(7):542/549. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=716258>
23. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 15 de junio de 2008;167(12):1486-94. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/167/12/1486>
24. Sagastegui-Villar C. Tuberculosis Multidrogoresistente en Adultos en el Distrito El Porvenir - Trujillo. Repos Digit UPAO [Internet]. 28 de junio de 2016 [citado 6 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/1600>
25. Ramos W, López T, Revilla L, More L, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* enero de 2014;31(1):09-15. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342014000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=en
26. Mendoza León 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]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina; 2013 [citado 7 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/13/A3_ESP.pdf
27. Rodríguez-Hidalgo LAR. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente. *SCIENDO* [Internet]. 11 de marzo de 2014 [citado 7 de octubre de 2016];15(2). Disponible en: <http://www.revistas.unitru.edu.pe/index.php/SCIENDO/article/view/492>
28. 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. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466615301393>

29. Lee P-H, Fu H, Lai T-C, Chiang C-Y, Chan C-C, Lin H-H. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *PLOS Med*. ago de 2016;13(8):e1002072. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002072>
30. Baker MA, Lin H-H, Chang H-Y, Murray MB. The Risk of Tuberculosis Disease Among Persons With Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 11 de enero de 2012;cir939. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/01/09/cid.cir939>
31. 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. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12704/abstract>
32. Makaroff L, Hegelund MH. Tuberculosis and diabetes: risks, management and improving outcomes. *Diabetes Voice*. 2016;61(1):27. Disponible en: <https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/DV-2016-1-Makaroff.pdf>
33. Kapur A. Tuberculosis prevention and control: we need to pay heed to diabetes care. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 de marzo de 2016;20(3):287-287. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/contentone/ijatld/ijatld/2016/0000020/00000003/art00002>
34. Bailey SL, Grant P. 'The tubercular diabetic': the impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control. *Clin Med*. 1 de agosto de 2011;11(4):344-7. Disponible en: <http://www.clinmed.rcpjournal.org/content/11/4/344>
35. Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes Is a Risk Factor for Pulmonary Tuberculosis: A Case-Control Study from Mwanza, Tanzania. *PLOS ONE*. ago de 2011;6(8):e24215. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024215>
36. Prince L, Andrews JR, Basu S, Goldhaber-Fiebert JD. Risk of self-reported symptoms or diagnosis of active tuberculosis in relationship to low body mass index, diabetes and their co-occurrence. *Trop Med Int Health*. 1 de octubre de 2016;21(10):1272-81. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12763/abstract>
37. Arnold Y, Licea M, Castelo L. Diabetes mellitus y tuberculosis. *Rev Peru Epidemiol Online*. 2012;16(2):1-8. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=706101&indexSearch=ID>

38. Organization WH. Global status report on alcohol and health [Internet]. World Health Organization; 2014 [citado 14 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=HbQXDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR2&dq=23.%09World+Health+Organization.+Global+tuberculosis+report+2014&ots=PauCEeS-yJ&sig=kum9UBk2oT-TvK6slZgS-Zm5edo>
39. Murillo-Godinez G. Las gotitas de Flügge. Rev Med Mex Seguro Soc. 2009;47(3):290. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2009/im093j.pdf>
40. Hidalgo P, Awad C, Pavía J. Factores de riesgo para recaída de tuberculosis pulmonar en pacientes del Hospital Santa Clara de Bogotá 1992/2000. Rev Colomb Neumol. 2002;14(1). Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/neumologia/vns-141/neum141-02art-fact/>
41. Ministerio de Salud de Argentina. Programa nacional de Control de la tuberculosis: Normas técnicas 2013. 2013. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000278cnt-normas-tecnicas-2013-tuberculosis.pdf>
42. Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud para el control de la tuberculosis. Disponible en: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/NTSTBC.pdf>
43. Armitage AE, Moran E. HIV-associated tuberculosis: does the iron-regulatory hormone hepcidin connect anemia with poor prognosis? J Infect Dis. 2015;jiv365. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2015/08/04/infdis.jiv365.short>
44. Navarro LMP, Dminguez JF, Cuevas RZ. T u tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus tipo 2: El binomio perfecto. [citado 14 de octubre de 2016]; Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/R_Zenteno/publication/260908848_Pulmonary_tuberculosis_and_type_2_diabetes_mellitus/links/00b7d532a633ea7393000000.pdf
45. Barrios-Payán JA, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez MA, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente: Biological, clinical and epidemiological aspects of latent tuberculosis. Salud Pública México. 2010;52(1):70–78. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2015/08/04/infdis.jiv365.short>
46. González-Mendoza JEG. Tuberculosis: ¿ enfermedad pulmonar únicamente? Ortho-Tips. 2013;9(3):163–176. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=45411>
47. Araujo Z, Acosta M, Escobar H, Baños R, de Larrea CF, Rivas-Santiago B. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de Mycobacterium tuberculosis en la protección, patología y

- diagnóstico. Revisión. *Investig Clínica* [Internet]. 2008 [citado 14 de octubre de 2016];49(3). Disponible en: <http://200.74.222.178/index.php/investigacion/article/view/10852>
48. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809743>
 49. Bonilla Asalde C. Situación de la tuberculosis en el Perú: current status. *Acta Médica Peru*. 2008;25(3):163–170. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000300009
 50. Díaz MS, Rivas AO. La tuberculosis pulmonar desde la atención primaria. *SEMERGEN-Med Fam*. 2003;29(4):186–202. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-la-tuberculosis-pulmonar-desde-atencion-S1138359303741781>
 51. Duran V, Franco GE, Tufiño OE, Perea SA. Diabetes mellitus tipo 2 en adultos con tuberculosis pulmonar. *Rev Med IMSS*. 2002;40(6):473–6. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=2566>
 52. Álvarez Herrera T, Placeres Hernández JF. Tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus. Presentación de dos casos. *Rev Médica Electrónica*. 2016;38(3):417–423. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242016000300012&script=sci_arttext&lng=pt
 53. Del Río Mendoza JRJ, Guillen Castillo G, Torres Chang JH, Del Río Mendoza JA. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en la provincia de Ica. Dirección Regional de Salud. Ica. 2000-2002. *Enfer Tórax Lima*. 2005;49(3):171–174. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=538703&indexSearch=ID>
 54. Restrepo Aulas B, Mohammad J, Wang W, Restrepo M, Zarate I, Mora F et al. La evaluación de una muestra aleatoria y representativa revela una elevada prevalencia de la diabetes entre los casos de tuberculosis recién diagnosticados. *Boletín de la OMS*. 2011;89(5):317–392. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/10-085738-ab/es/>
 55. Páez IP, Weber FLR, Greene EJD, Jardines RC. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. *Med Interna México*. 2009;25(3):202–9. Disponible en: http://www.academia.edu/download/38021808/009_Mitos_y_realidad_de_la_hemoglobina_glucosilada.pdf

56. 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. *Gac Méd México*. 2011;147:219–25. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2011/gm113d.pdf>
57. Mendoza León 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]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina; 2013. Disponible en: http://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/13/A3_ESP.pdf
58. 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. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12704/abstract>
59. Kapur A. Tuberculosis prevention and control: we need to pay heed to diabetes care. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 de marzo de 2016;20(3):287-287. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtld/2016/0000020/00000003/art00002>
60. Lee P-H, Fu H, Lai T-C, Chiang C-Y, Chan C-C, Lin H-H. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *PLOS Med*. ago de 2016;13(8):e1002072. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002072>
61. Baker MA, Lin H-H, Chang H-Y, Murray MB. The Risk of Tuberculosis Disease Among Persons With Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 11 de enero de 2012;cir939. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/01/09/cid.cir939>
62. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Huerta-Alvarado SG, García-de-la-Torre G. El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Rev Mex Pediatría*. 2003;70(5):257–263. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2003/sp035h.pdf>
63. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta bioethica*, 2000; 6(2): 321-334. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S1726-569X2000000200010&script=sci_arttext

ANEXO 1

Determinación del tamaño de la muestra

Primero se calcula la frecuencia de exposición entre los casos (p_1), lo cual se realizó mediante la siguiente fórmula (62):

$$p_1 = \frac{w * p_2}{(1 - p_2) + w * p_2}$$

Siendo:

- p_1 : 0.34 (frecuencia de exposición entre los casos). Según el estudio de Pérez et al (56).
- w : odds ratio = 2.44 según Mendoza C (26).
- p_2 : 0.17 Obtenido por cálculo de los antecedentes, los valores de p_1 y w (26,56), reemplazando datos en la ecuación inicial.
- c : 2, significa que el autor asume dos controles por cada caso.

Para un planteamiento bilateral, para el cálculo del tamaño muestral se utiliza la expresión (62):

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c * (p_2 - p_1)^2}$$

Dónde:

- n es el tamaño de muestra, en este caso corresponde a los casos, el tamaño de controles se obtuvo de $c * n$
- $z_{1-\alpha/2}$: 1,96 que equivale a una probabilidad de error tipo alfa de 5 %.
- $z_{1-\beta}$: 0,84 que equivale a una probabilidad de error beta de 20 %.

Luego que se reemplazaron los datos en la fórmula se obtuvo un tamaño de muestra de $n = 78$ que corresponde al grupo de casos y 156 para el grupo control.

ANEXO 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS INADECUADO CONTROL GLICÉMICO COMO FACTOR ASOCIADO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD- EsSalud

	CASO
	CONTROL

A. Datos generales del paciente:

Nº de Historia Clínica

Nº de Ficha de Recolección		

B. Factores de Riesgo:

Factor de Riesgo	Presentación	
Inadecuado Control Glicémico	Si	No

C. Características sexo y edad

Sexo	
Edad	

ANEXO 3

Se presenta la figura 1. Que representa el odds ratio del sexo masculino y el mal control diabético como factores de riesgo para diabetes mellitus.

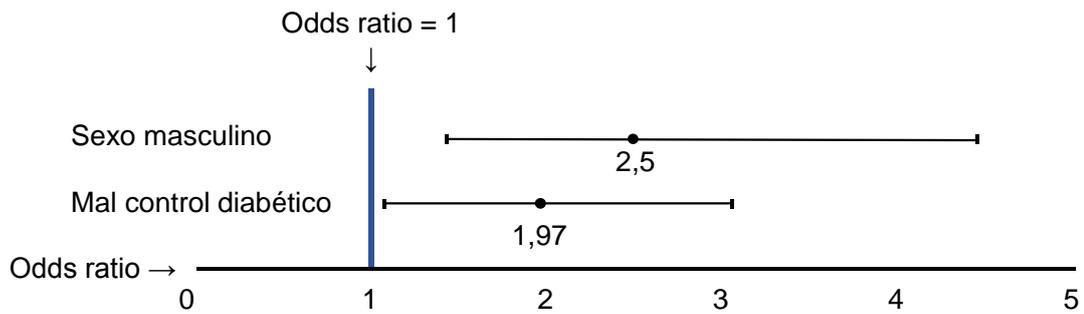


Figura 1. Odds ratio y su intervalo de confianza al 95% de sexo masculino y mal control diabético como factores de riesgo para diabetes mellitus.

La figura 1 muestra claramente como el sexo masculino tiene un valor del odds ratio mayor (2,5 vs 1,97) en relación al mal control diabético, cuando más se aleje de 1 hacia la derecha mayor factor de riesgo será. La misma figura demuestra que el intervalo de confianza para el sexo masculino es mucho más confiable que para el control inadecuado de la glicemia.