

**UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
Escuela Profesional de Medicina Humana



*Una Institución Adventista*

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO II EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO  
LOAYZA, 2016-2018”**

Por:

Elizabeth Georgieli Conde Palomino

Cesia Christell Condor Leon

Asesoras:

Dra. Isabel Bertha Jaramillo Peralta

Dra. Katty Manrique Franco

**Lima, febrero del 2020**

**ANEXO 07 DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA DEL INFORME DE TESIS**

MC. Isabel Bertha Jaramillo Peralta y MC. Katty Manrique Franco, del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

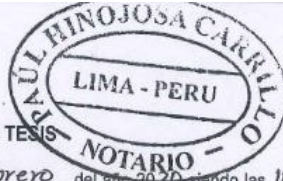
**DECLARAMOS:**

Que el presente informe de investigación titulado: **"Factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2016-2018"** constituye la memoria que presenta los Bachilleres Elizabeth Georgieli Conde Palomino y Cesia Christell Condor Leon para aspirar al título de Profesional de Médico Cirujano ha sido realizada en la Universidad Peruana Unión bajo nuestra dirección. Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmamos la presente constancia en *Lima*, 18 de febrero del año 2020.

  
ISABEL JARAMILLO PERALTA  
MÉDICO NEUMÓLOGA  
C.M.P. 51501 R.N.E. 25751  
MC. Isabel Bertha Jaramillo Peralta  
Asesor

  
KATTY MANRIQUE FRANCO  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION  
C.M.P. 42689 R.N.E. 24470  
MC. Katty Manrique Franco  
Coasesor



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Lima, Naña, Villa Unión, a trece día(s) del mes de febrero del año 2020 siendo las 11:30 horas, se reunieron en el Salón de Grados y Títulos de la Universidad Peruana Unión, bajo la dirección del Señor Presidente del jurado: Mc. Luis Felipe Segura Chávez, el secretario: Dr. Salomón Huancahuire Vega y los demás miembros: Mg. Pool Marcos Carbajal y el asesor Mc. Isabel Bertha Jaramillo Peralta

con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulada: "Factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2016 - 2018"

de el(los)/la(las) bachiller(es): a) Elizabeth Georgieli Conde Palomino b) Gesia Christell Condor Leon conducente a la obtención del título profesional de Médico Cirujano (Nombre del Título Profesional)

con mención en

El Presidente inició el acto académico de sustentación invitando al (los)/a(la)(las) candidato(a)s hacer uso del tiempo determinado para su exposición. Concluida la exposición, el Presidente invitó a los demás miembros del jurado a efectuar las preguntas, y aclaraciones pertinentes, las cuales fueron absueltas por el(los)/la(las) candidato(a)s. Luego, se produjo un receso para las deliberaciones y la emisión del dictamen del jurado.

Posteriormente, el jurado procedió a dejar constancia escrita sobre la evaluación en la presente acta, con el dictamen siguiente:

Candidato (a): Elizabeth Georgieli Conde Palomino

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Aprobado, 18, A-, Muy Bueno, Sobresaliente

Candidato (b): Gesia Christell Condor Leon

Table with columns: CALIFICACIÓN, ESCALAS (Vigesimal, Literal, Cualitativa), Mérito. Row 1: Aprobado, 18, A-, Muy Bueno, Sobresaliente

(\*) Ver parte posterior

Finalmente, el Presidente del jurado invitó al(los)/a(la)(las) candidato(a)s a ponerse de pie, para recibir la evaluación final y concluir el acto académico de sustentación procediéndose a registrar las firmas respectivas.

Handwritten signatures and printed names for: Presidente (Isabel Bertha Jaramillo Peralta), Asesor (Isabel Jaramillo), Secretario (Dr. Salomón Huancahuire Vega), Miembro, and Candidato/a (a) and (b).

## **DEDICATORIA**

A Dios y a nuestras familias, a quienes debemos todo lo que somos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecidas en primer lugar a Dios, quien nos dio la fuerza y perseverancia para poder realizar y concluir el presente trabajo de investigación y acompañarnos durante estos siete años de estudios, además de mostrarnos su ayuda incondicional en cada momento al abrirnos puertas que parecían cerradas durante la realización de esta tesis.

Con la misma intensidad, agradecer a nuestros padres, quienes son nuestro motor de fuerza desde el primer día en esta exigente y maravillosa carrera de Medicina Humana, sin su apoyo incondicional no habiéramos podido culminar esta importante meta en nuestras vidas.

A nuestros docentes que nos guiaron con la elaboración y ejecución de nuestro proyecto de tesis, de manera especial a:

Mg. Pool Marcos Carbajal

MC. Isabel Bertha Jaramillo Peralta

MC. Katty Manrique Franco

MC. Anderson Nelver Soriano Moreno

## ÍNDICE GENERAL

CAPITULO I. EL PROBLEMA.....	12
1.1 Identificación del Problema .....	12
1.2 Justificación .....	14
1.3 Presuposición Filosófica.....	15
1.4 Objetivos.....	17
1.4.1. Objetivo General .....	17
1.4.2. Objetivos Específicos .....	17
CAPITULO II. MARCO TEORICO .....	18
2.1 Revisión de la literatura.....	18
2.1.1. Antecedentes Internacionales .....	18
2.1.2. Antecedentes Nacionales .....	20
2.2 Marco Teórico.....	22
CAPITULO III. MATERIALES Y METODOS .....	38
3.1. Lugar de ejecución .....	38
3.2. Población .....	38
3.3. Marco muestral .....	38
3.3.1. Criterios de inclusión .....	39
3.3.2. Criterios de exclusión .....	39
3.4. Aspectos éticos.....	40
3.5. Tipo de Estudio .....	40
3.6. Hipótesis .....	41
3.7. Variables .....	41
3.8. Operacionalización de las variables .....	42
3.9. Recolección de datos .....	43
3.10. Procesamiento y evaluación de datos .....	43
CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION .....	44
4.1. Resultados.....	44
4.2. Discusión .....	52
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	58
REFERENCIAS .....	60

**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Operacionalización de las variables .....42

Tabla 2. Características generales del total de la muestra .....48

Tabla 3. Comparación de características entre pacientes con TB Pulmonar- DM tipo II y pacientes solo con DM tipo II.....49

Tabla 4. Factores asociados a la Tuberculosis pulmonar en paciente diabéticos tipo II\* .....50

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo propuesto para la susceptibilidad de Tuberculosis en pacientes con Diabetes Mellitus .....	29
Figura 2. Mecanismos en el desarrollo de la infección tuberculosa en pacientes diabéticos. Adaptado de Pal R. (52). .....	30
Figura 3. Algoritmo diagnóstico de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus. CB-NAAT, test de amplificación de ácido nucleico basado en cartucho; FQ, fluoroquinolona; LPA; SLI, inyectable de segunda línea. Adaptado de Viswanathan V. (56). .....	33
Figura 4. Factores predisponentes que ratifican el desarrollo de TB en DM. Adaptado de Rahul P. (52). .....	36
Figura 5. Implicancia de la DM en TB activa cuando la TB latente reside en los hospederos con DM. Adaptado de Rahul P. (52). .....	37
Figura 6. Diagrama de la detección de la población incluida en el estudio. ....	44

## INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos .....	71
Anexo 2. Revisión Estadística .....	73
Anexo 3. Revisión Lingüística .....	74



## **Lista de Abreviaturas**

DM: Diabetes Mellitus

DM II: Diabetes Mellitus tipo II

TB: Tuberculosis

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humano

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

FID: Federación Internacional de Diabetes

HbA1C: Hemoglobina Glicosilada

TB-MDR: Tuberculosis Multidrogorresistente

BAAR: Bacilos Ácido Alcohol Resistente

Th1: Linfocito T helper 1

PCR: Reacción de Cadena de la Polimerasa

TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa

INSULINA NPH: Insulina Protamina Neutra Hagedorn

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

IL: Interleucina

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

IFN: Interferón

IMC: Índice de Masa Corporal

HNAL: Hospital Nacional Arzobispo Loayza

IC: Intervalo de Confianza

MINSA: Ministerio de Salud

## **RESUMEN**

**OBJETIVOS:** Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

**MÉTODOS:** Estudio analítico retrospectivo de casos y controles, se estudió a 184 pacientes (46 casos y 138 controles), extrayéndose los datos de los años 2016-2018. Los datos se procesaron mediante un programa estadístico R (R Development Core Team 2012) mediante la interfaz libre RStudio (RStudio 2019).

**RESULTADOS:** De los 46 pacientes con TB pulmonar y DM II, el género predominante fue el femenino (56.5%). En el análisis de asociación se halló que: el género, nivel de educación, sobrepeso, tabaquismo y anemia están asociados. En el modelo ajustado del análisis multivariado, se encontró que el género masculino, tabaquismo y anemia fueron factores de riesgo ( $OR > 1$  y  $p < 0.05$ ), el nivel de educación primario-secundario y el tener sobrepeso se asociaron como factores protectores ( $OR < 1$  y  $p < 0.05$ ). No se halló asociación con la edad, nivel de educación superior, desnutrición, obesidad, HbA1c y tratamiento con insulina.

**CONCLUSIÓN:** Los factores de riesgo asociados fueron el género, la anemia y el tabaquismo, a diferencia del nivel de educación primario-secundario y sobrepeso que fueron factores protectores frente al desarrollo de TB pulmonar en DM II.

**Palabras clave:** Factores de Riesgo, Tuberculosis Pulmonar, Diabetes Mellitus tipo 2

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** To determine the risk factors associated with the development of pulmonary tuberculosis in patients with type II diabetes mellitus at the Archbishop Loayza National Hospital.

**METHODS:** A retrospective analytical study of cases and controls, 184 patients (46 cases and 138 controls) were studied, taking data from 2016-2018. The data was processed through a statistical program R (R Development Core Team 2012) through the free RStudio interface (RStudio 2019).

**RESULTS:** Of the 46 patients with pulmonary TB and DM II, the predominant sex was female (56.5%). Gender, level of education, overweight, smoking and anemia were found associated with TB associated. In the adjusted model of the multivariate analysis, it was found that male gender, smoking and anemia were risk factors ( $OR > 1$  and  $p < 0.05$ ), the level of primary-secondary education and being overweight were associated as protective factors ( $OR < 1$  and  $p < 0.05$ ). No association with age, level of higher education, malnutrition, obesity, HbA1c and insulin treatment was found.

**CONCLUSION:** The associated risk factors were gender, anemia and smoking, unlike the level of primary-secondary education and overweight that were protective factors against the development of pulmonary TB in DM II.

**Keywords:** Risk Factors, Pulmonary Tuberculosis, Type 2 Diabetes Mellitus

## **CAPITULO I. EL PROBLEMA**

### **1.1 Identificación del Problema**

La tuberculosis, una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo, es una enfermedad infecciosa que tiene gran impacto a nivel nacional y mundial (1). En el año 2018, la estimación de personas enfermas por tuberculosis fue de 10 millones de personas y 1.4 millones de muertes por tuberculosis; los países en los que se producen más del 95% de las muertes por TB son de ingresos bajos y medianos, siendo los 7 primeros países con el 64% de la mortalidad total: India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica (2).

En el año 2017, en las Américas, se estimó una incidencia de 28 x 100.000 habitantes, de los cuales, dos tercios pertenecían al área andina de América del Sur (3). En el Perú, Lima es el departamento con más casos de TB, con 60% de concentración en los distritos de San Juan de Lurigancho, Rímac, La Victoria, El Agustino, Ate, San Anita y Barranco (4). A pesar de que los sistemas de salud son los mejores en nuestra capital, se concentran un gran número de personas con TB.

Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad más conocidos es la comorbilidad del VIH / SIDA; al lado de este, se cuenta con otros grupos de riesgo como: personas con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, contactos íntimos, neoplasias de cabeza y cuello, enfermedades hematológicas malignas, terapias prolongadas con corticoides o inmunosupresores, silicosis, diabetes mellitus, gastrectomizados, candidatos a trasplante y personas con imagen de fibrosis residual apical en la radiografía sin haber recibido tratamiento (5).

En los últimos años, la DM se reconoce como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TB, la coexistencia va en aumento y en múltiples investigaciones en el mundo la prevalencia de DM oscila dentro del rango 1.9% y 35% en pacientes con TB (6), la DM prevalece en diversas áreas urbanas de nuestra costa peruana (7). En el año 2015, La Federación Internacional de Diabetes, estimó 415 millones de personas con diabetes en el mundo (1 de cada 11 personas), siendo el 7.1 % pertenecientes a Sur y Centro América; además, se registró 5 millones de muertes por DM. Para el año 2040, la FID estima 1 caso de DM por cada 10 personas. Las cifras cada vez son más alarmantes, además, 1 de cada 2 adultos con diabetes no es diagnosticado (8). En el Perú, PERUDIAB estimó una prevalencia de 7% de diabetes en adultos  $\geq 25$  años y que viven en zonas urbanas (9). Es así, que Perú no es ajeno a la problemática de una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial.

Se describen diversos escenarios, si la DM sigue en aumento, entonces la incidencia de TB a nivel mundial tendría un aumento del 8%; pero, si se logra optimizar las medidas preventivas de DM y TB, se podría lograr hasta una disminución del 15% de TB relacionado a DM (10).

Entonces, al conocer la alta prevalencia de TB en Lima y la presencia de DM de similar manera en la costa peruana, lo más probable es que un porcentaje significativo también padezca de ambas enfermedades. Por tal motivo, se vio la necesidad de identificar los factores que intervienen en el desarrollo de TB en pacientes diabéticos, tal conocimiento ayudará a la prevención en este grupo de pacientes.

## 1.2 Justificación

La coexistencia de DM y TB está incrementándose. En una revisión sistemática de 13 estudios observacionales se reportó que el riesgo relativo de tuberculosis en pacientes con DM fue de 3.11 (IC 95% 2.27-4.26) (11) por lo que podemos observar que al encontrarnos con un aumento del número de casos de DM tendremos más casos de TB asociada a ésta debido al riesgo que conlleva.

Es así, que esta problemática implica una preocupación nacional y mundial en salud pública. Existen varios estudios realizados en países como India y China sobre este problema, en los cuales se están empezando a tomar medidas para brindar un mejor manejo al paciente que padece concomitantemente de ambas enfermedades. Es crítica la necesidad de mayores investigaciones, al tener ya una visión del aumento de pacientes con DM y TB en estudios a nivel internacional, el Perú probablemente no es la excepción a estas estadísticas, por lo que la coexistencia de ambas enfermedades no traería buenos resultados en el tratamiento de la TB (12).

También se ha reportado que los pacientes diabéticos mal controlados desarrollan TB con una alta tasa de recaídas, TB-MDR y alta sospecha de contagio intrahospitalario (13). Podemos ver entonces la importancia del correcto manejo preventivo en pacientes con DM mal controlados, los cuales en su mayoría los encontramos en el área de hospitalización a expensas de contraer las múltiples complicaciones ya mencionadas.

En el Perú, las investigaciones sobre el presente tema generan discusiones y un mayor campo de investigación, además, se cuenta con muy poca información publicada por el MINSA sobre este binomio, en la “Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis” del 2013 y 2018(14,15), la DM se presenta como un factor de

riesgo para TB resistente y se indica la realización de exámenes complementarios, pero sólo en personas que ya tienen el diagnóstico de DM y TB ; por otro lado, en la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la DM del año 2015 realizado también por el MINSA comentan que todo paciente diabético debería contar con una radiografía simple de tórax para el diagnóstico oportuno de TB(16); es así, que aún no se tiene un enfoque claro del tema ni de los factores de riesgo asociados al desarrollo de TB pulmonar en pacientes con DM.

La pericia en el tema a desarrollar brindará mayores posibilidades de creación de nuevos caminos para el reconocimiento temprano de ambas enfermedades en un mismo individuo. Además, se podrá concientizar a la población partiendo de una base científica. Los programas de prevención serán mejor dirigidos teniendo el conocimiento de estos factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus II y tuberculosis pulmonar en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, mejorando a futuro la identificación e implementación de nuevas medidas de captación de TB en pacientes con DM II; así mismo, el aporte teórico será de nuevos datos y bibliografía a nivel nacional, sirviendo como referencia para próximas investigaciones en este campo.

### **1.3 Presuposición Filosófica**

La investigación a realizar se enmarca dentro de la teología bíblica. El apóstol Pablo, autor de Corintios, menciona que: “nuestro cuerpo es templo del Espíritu Santo” y que, por lo tanto, no es nuestro, por tal motivo, debemos tener mucho cuidado de cómo lo estamos tratando. Asimismo, en Tesalonicenses se menciona que Dios nos santifica en todos los ámbitos, de esa manera seremos preservados para su segunda venida. En ambos versículos

habla de la importancia de cuidar nuestro cuerpo, el nuevo conocimiento a brindar concientizará a la población de cómo está su salud y también de la problemática que representa en nuestro país.

Ellen G White en su libro “Consejo para los maestros” página 290, nos menciona que las enfermedades cada vez están en aumento y hacen sufrir en gran manera a la población, y lo triste de ello es que el hombre es el propio autor de sus dolores, siendo el principal autor de permitir que todo lo que ocurre en este mundo pueda afectar el alcanzar el término natural de esta vida, realizando acciones que dañan la salud del ser humano. Los humanos sólo trabajan para seguir enfermándose, no se dan cuenta del camino erróneo que han tomado hace años y que no lo pueden cambiar. Las personas son conscientes del estilo de vida que llevan y muy poco se preocupan por las consecuencias, Dios anhela que sus hijos vivan felices y para eso el hombre debe estar bien integralmente (17).

Los pacientes con DM deben comprender la importancia del control de su glucosa, ya que, el no control los llevaría a una susceptibilidad mayor de desarrollar enfermedades infecciosas como la TB. Existen personas que tomaron tarde la decisión de optar por un buen estilo de vida, y al controlarse en el servicio de salud le informan que ya presenta diabetes o tuberculosis, llevándolos a dejar la decisión de cambiar y resignarse a vivir con esas enfermedades sin tener controles futuros o llevar un tratamiento adecuado; no debe ser así la actitud de los peruanos, la manera de informar al paciente sobre su estado en esa primera consulta será clave para que el paciente continúe con planes de cambiar su estilo de vida y si no fue al consultorio con esa mentalidad, tratar de brindar una información que explique los beneficios de cambiar su estilo de vida. Un médico al servicio de Dios, siempre querrá el bien para su prójimo.



## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo General**

- Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre los años 2016-2018.

### **1.4.2. Objetivos Específicos**

- Describir los factores socio - demográficos (edad, género y nivel de educación) y clínico-patológicos (estado nutricional, anemia, nivel de HbA1C, tipo de tratamiento antidiabético y tabaquismo) de los pacientes pertenecientes a los casos y controles.
- Determinar la asociación de los factores socio - demográficos (edad, género y nivel de educación) y clínico-patológicos (estado nutricional, anemia, nivel de HbA1C, tipo de tratamiento antidiabético y tabaquismo) pertenecientes a los casos y controles.
- Determinar los factores de riesgo socio - demográficos (edad, género y nivel de educación) y clínico-patológicos (estado nutricional, anemia, nivel de HbA1C, tipo de tratamiento de antidiabético y tabaquismo) asociados al desarrollo de TB pulmonar en pacientes con DM II.

## CAPITULO II. MARCO TEORICO

### 2.1 Revisión de la literatura

#### 2.1.1. Antecedentes Internacionales

En India, Mahishale *et al.* (2017) describieron el impacto del control deficiente de la glucemia en pacientes con TB pulmonar y baciloscopia positiva y DM II de reciente diagnóstico. Mencionaron que hubo relación entre el pobre control glucémico y un mayor riesgo de TB (18).

Marupuru *et al.* (2017) hallaron a la metformina como factor protector contra la TB, además de observar la relación entre el pobre control glucémico y la TB. Dentro de sus resultados se encontró al sexo masculino como el más prevalente, el valor de HbA1c <7% como factor protector frente al desarrollo de TB al igual que el uso de la metformina contra el desarrollo de TB fue de 3,9 veces en diabéticos (19).

Lee *et al.* (2017), en Corea mencionaron que se necesita un tratamiento integral en este tipo de pacientes. Afirmaron que es necesario realizar más estudios para que el test de TB latente en diabéticos sea recomendado. Finalmente, encontró que el control estricto de glucosa es necesario, el tratamiento de TB podría ser prolongado y que la insulina y metformina son preferibles ya que no tienen interacción con la rifampicina (20).

Workneh *et al.* (2016) realizaron una revisión sistemática en donde hallaron la prevalencia y la asociación de diversos factores a la comorbilidad TB y DM, encontrando la existencia de una elevada carga de pacientes con TB y DM. La prevalencia global media fue de 4,1% además de contar con tabaquismo, sedentarismo, control glucémico deficiente, antecedentes

familiares de enfermedad de DM y TB entre otros como factores asociados. Por último, observaron una prevalencia de DM en pacientes con TB mayor que la TB en diabéticos (21).

Baker *et al.* (2016) escribieron sobre el impacto de la DM en el rendimiento de la medicación de la TB, describiendo que los pacientes que tenían TB y DM tenían mayor mortalidad, recaídas y falla de tratamiento. Destacaron que es necesario una mayor vigilancia de los niveles de HbA1c, además del monitoreo terapéutico de la DM (22).

Singh *et al.* (2016) realizaron un estudio en la India sobre la proporción de pacientes con la coexistencia de DM y TBC. Encontraron que el 65.6% tenían ambas enfermedades, la población rural fue predominante para ambos géneros y en personas de edad avanzada se observó mayor incremento en la prevalencia (23).

En Rumania, Zheng *et al.* (2016) mencionaron que la prevalencia de TB-DM en países asiáticos es 1.8-9.5 veces mayor que en el resto del mundo. Además, recomendaron que es necesario más estudios para la correcta identificación y manejo óptimo en esta población (24).

Zhao *et al.* (2016) identificaron factores asociados y eficacia del tamizaje en la comorbilidad TB-DM. Hallaron a la edad mayor de 40 años y el sobrepeso como factores de mayor riesgo. Además de observar mayor eficacia del tamizaje en pacientes con elevado riesgo (aquellos con antecedente de DM, sobrepeso y tuberculosis) (25).

Gil-Santana *et al.* (2016) en su estudio de cohortes retrospectivo realizado en Brasil sobre TB-DM encontraron que tenían muestras de esputo con bacilos positivos en el diagnóstico y 30 días después de iniciar el tratamiento antituberculoso. También, estos pacientes tuvieron mayor referencia a estancias de mayor complejidad por un manejo más completo (26).

Firanescu *et al.* (2016) encontraron al sexo masculino, edad mayor de 45 años, IMC elevado como factores asociados en pacientes con TB-DM, además, de ser personas más propensas a presentar hemoptisis y cavidades pulmonares. Se registró mayor riesgo de desarrollar TB en aquellas personas con insulino terapia y HBA1c >7%. Concluyen que el buen control glicémico puede reducir el riesgo de TB pulmonar en diabéticos (27).

En Egipto, Khalil *et al.* (2016) estudiaron los factores de riesgo para la TB pulmonar en pacientes con DM en 160 pacientes separados en 2 grupos, uno de 80 pacientes con TB-DM y un segundo grupo con 80 pacientes con DM sin TB. Hallaron una alta asociación estadísticamente significativa en IMC, adicción a drogas (tramadol, hashish, banjo), pobre control glicémico y niveles disminuidos de: hemoglobina, plaquetas, velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteínas y albúmina (28).

Pérez *et al.* (2011) estimaron los factores de riesgo y resultado final para la coexistencia de TB-DM. Concluyeron que la edad y el sobrepeso son factores de riesgo y la farmacorresistencia es un factor de desenlace importante para el binomio TB-DM en población veracruzana (29).

En la India, Stevenson *et al.* (2007) indicaron que la DM representaba 14,8% de casos de TB pulmonar y 20,2% con positividad de baciloscopía. En México (2008), según una Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en TB, de 2.716 casos, el 22% con baciloscopía positiva también tenían DM diagnosticada (30).

### **2.1.2. Antecedentes Nacionales**

Novoa *et al.* (2017) describieron que los factores asociados al desarrollo de TB-DM fueron el contar con un valor elevado de IMC, haber tenido contacto con una persona tuberculosa,

ser del sexo masculino, tener  $\geq 35$  años, niveles de HbA1c mayores a 7 % y tener un manejo mediado por insulinoterapia (31).

Arévalo *et al.* (2017) evaluaron si el inadecuado control glicémico es factor asociado a TB pulmonar en pacientes con DM II en el Perú. Encontraron que el 72,0% de los sujetos con TB pulmonar presentó un inadecuado control de la glucosa, siendo el sexo masculino el más afectado (32).

Eugenio (2016) determinó los factores en favor al desarrollo de TB-DM II en el departamento de Trujillo. Concluyó que las variables:  $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ , edad  $\geq 35$  años, sexo femenino y el contacto TB se asociaron a la aparición de TB pulmonar y DM II (33).

Mendoza (2014) evaluó a la DM mal controlada como factor de riesgo para la aparición de TB resistente en el hospital Daniel Alcides Carrión. Encontró como resultado que no había relación significativa entre estas dos variables (34).

La DM II es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro país, la inmunosupresión que conlleva esta enfermedad predispone al desarrollo de diversas enfermedades infecciosas, entre ellas, la tuberculosis. Actualmente en el Perú, aún pertenece al grupo de patologías con relevancia en salud pública. El conocimiento de los factores asociados al desarrollo de TB en pacientes con DM II, aportará medidas de prevención primaria y secundaria en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, el cual se encuentra ubicado en una de las zonas del Perú con alta tasa de TB.

## 2.2 Marco Teórico

### Tuberculosis

La TB es una patología contagiosa, prevenible y curable causada por *Mycobacterium tuberculosis* que actúa comúnmente en los pulmones. La transmisión es a través del aire de persona a persona (gotas de Pflugue), se expulsan los bacilos y la persona que lo inhala puede quedar infectada (35), la mayoría de los bacilos se queda en las vías aéreas superiores gracias al barrido de las células de la mucosa y una minoría llegan hasta los alvéolos, en ese momento se crea una respuesta inmune mediada por una hipersensibilidad celular retardada, destruyendo a los macrófagos no activados y comenzando la infección; desde ese momento hasta el desarrollo de una lesión primaria o reacción de tuberculina pasan de 2 a 12 semanas, generalmente las personas que presentan la enfermedad activa ya fueron infectados anteriormente y ellos son los únicos que pueden transmitirla. El 10% de los infectados desarrolla la enfermedad activa. Existen casos donde la enfermedad se reactiva semanas después de una primo infección o permanece inactiva por años (TB latente). El papel del sistema inmune en el desarrollo de la TB se resalta en la detección de la entrada de estos bacilos y manda a los macrófagos a fagocitarlos, cuando esto sucede, los macrófagos presentan en su superficie péptidos asociados a moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad pasándose a llamar antígenos proteicos; gracias a la IL 12, estas células se diferencian a células efectoras Th1 y empiezan a secretar Interferón  $\gamma$ , estimulando así sustancias microbicidas (36). A pesar de ello, las micobacterias persisten dentro de las células por un largo tiempo, a esto se le denomina infección latente, en la cual la micobacteria y el sistema inmune se encuentran en equilibrio, pero cuando ciertas condiciones del huésped cambian, la infección puede ser activada.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen de la localización, generalmente aparecen de forma tardía. Muchas personas están infectadas y no conocen el riesgo de tener tuberculosis activa. La clínica obligada a sospecharse cuando el microorganismo se limita en el pulmón es la fiebre de origen desconocido, tos con expectoración por más de 2 semanas de duración con especial consideración si es hemoptoica y la baja de peso (37). El diagnóstico se realiza de manera clínica y radiológica confirmándose con el estudio microscópico a través del esputo en búsqueda de bacilos ácido alcohol resistente y aislamiento en medios de cultivo sólido y líquido; otro estudio es la identificación de regiones bacterianas por PCR (38).

El tratamiento consiste en una primera (bactericida) y segunda (esterilización) fase. Los fármacos que se administran son: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (39).

## **Diabetes Mellitus tipo II**

La DM II es una patología incurable no transmisible, pero controlable, que representa la mayoría de las ocurrencias de DM, en la cual el cuerpo usa ineficazmente la insulina, la cual nos lleva a una clínica representada por polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso (40).

La fisiopatogenia engloba principalmente respuestas del organismo frente a la hiperglicemia, ésta induce la expresión del receptor pro- apoptótico FAS en la célula beta pancreática y la producción de IL 1, generando así apoptosis y disfunción secretora en estas células. Al inicio se logra un equilibrio en el cuerpo, pero después con el tiempo se pierde esa capacidad y se produce un déficit relativo de insulina, por lo tanto, la persona empieza a presentar hiperglicemia postprandial y en ayunas (41).

Los criterios diagnósticos según la Asociación Americana de Diabetes son (42):

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar (a cualquier hora del día) >200 mg/dl.
2. Dos determinaciones de glucemia basal en sangre venosa >126 mg/dl. Ausencia de ingesta calórica en las 8 horas previas.
3. Dos determinaciones de glucemia en sangre venosa >200 mg/dl a las 2 horas de test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g.

El tratamiento es personalizado y consiste en farmacológico y no farmacológico. El no farmacológico engloba realizar modificaciones en la manera de vivir (dieta balanceada, hacer ejercicios, etc.), el farmacológico consiste generalmente en la administración de metformina como primera línea (tableta de 850 mg., después de las comidas), si hay obesidad, reduce de 1 a 5 kg; otros fármacos son: sulfonilureas (glibenclamida tableta de 5 mg., después de las comidas), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, tiazolidinediona, glinidas, inhibidores de las disacaridasas y la insulino terapia (generalmente insulina NPH a dosis de 0.3 a 0.5 UI/kg./día, media hora antes de la comida) (43). La terapia farmacológica para pacientes con descompensación (crisis hiperglucémica) es insulina en primera línea.

### **Tuberculosis en Diabetes Mellitus tipo II**

La DM es conocida como un factor de riesgo para desarrollar tuberculosis activa. Se conoce que la inmunosupresión es el mecanismo fisiopatológico principal, algunos estudios han planteado la modificación en la presentación clínica, bacteriológica y respuesta al tratamiento, incrementándose el riesgo de resistencia a las drogas y el mayor riesgo de mortalidad (12).



La relevancia del vínculo entre TB y DM fue establecida por la OMS. Sus publicaciones señalan que los diabéticos estarían expuestos a un riesgo de 2 a 3 veces mayor que la población no diabética para el desarrollo TB y que cerca del 10% de los casos de TB en el mundo se encontraría entre los diabéticos (44). En una revisión sistemática, se registró una prevalencia entre 0.38% y 14% de TB en diabéticos, con una media global de 4.1%; la prevalencia es relativamente alta en países del continente asiático y africano; el OR fue 6.4 en personas de 31 a 45 años y se iba incrementando hasta llegar a un OR de 8.9 en personas de 46 a 60 años. Además, describieron que el sexo, la edad avanzada, la residencia urbana, el tabaco, la vida sedentaria, el pobre control glucémico, la historia familiar de DM y TB fueron las variables que tuvieron mayor relación con el desarrollo de TB en pacientes con DM. En la India, gracias a nuevos estudios, se predice que el 18.4 % de personas con TB pulmonar tienen DM; la presencia TB en pacientes con DM no es muy prevalente y no hay investigaciones que reflejen los valores reales del riesgo, a diferencia de la presencia de DM en aquellos afectados con TB, en el cual, el riesgo sí está más establecido y estudiado (21). El tabaco se incluye como única variable de estudio en varias investigaciones para establecer su efecto en el desarrollo de TB en pacientes con DM, describiéndolo como un fuerte factor de riesgo para TB; los estudios de imágenes presentaban grandes cavitaciones y el desenlace después de la instauración del tratamiento fue desfavorable en pacientes que no eran diabéticos, pero en aquellos que tenían diabetes los resultados del frotis de esputo fue positivo en su mayoría, siendo el único indicador de falla de tratamiento (45). El control glicémico ha sido estudiado y está asociado con mayores cavitaciones pulmonares, esputo positivo y conversión del cultivo lento, por lo que se infiere que se necesita de un buen control glicémico para disminuir las tasas de recaídas de tuberculosis, las complicaciones del tratamiento y tener mejores resultados (27, 28).

## **Fisiopatología e Inmunología**

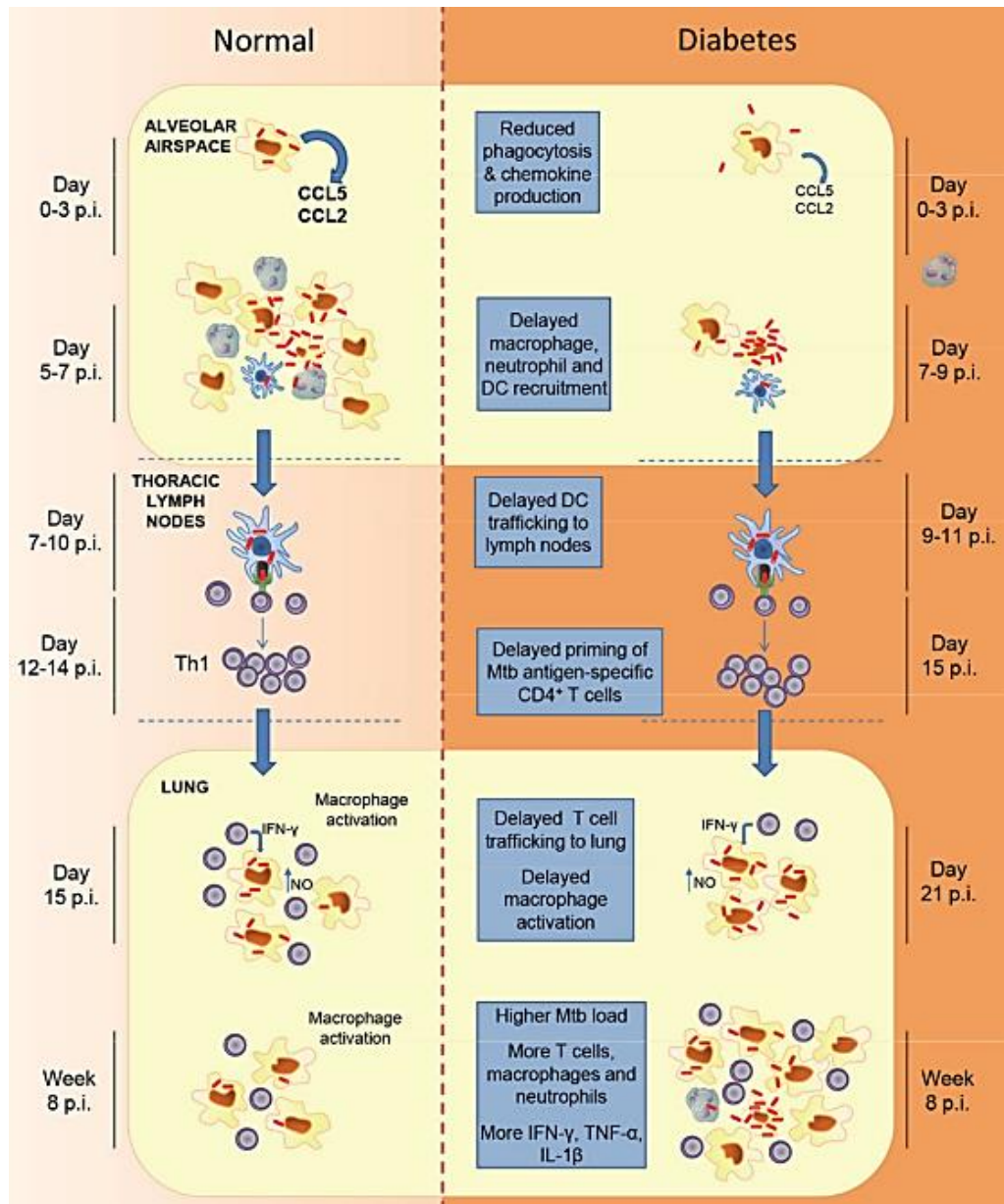
Kornfel *et al.* mencionan que la confluencia de DM y TB presenta ciertos efectos en la inmunidad innata y adaptativa, siendo identificados procesos específicos en la defensa del cuerpo contra la TB (47). Gracias a la coexistencia de ambas enfermedades, existe una declinación mayor de la respuesta inmune a diferencia del desarrollo independiente de cada enfermedad. La DM afecta aún más a las células fagocíticas: macrófagos y linfocitos. La hiperglicemia y los menores niveles de insulina favorecen el déficit de control sobre la carga bacilar por parte del organismo (48). Se sabe que la DM es una enfermedad metabólica e inflamatoria, gracias al exceso de glucosa en el organismo se produce un estrés tisular, el cual favorece la liberación de citocinas (IL-1 beta, TNF) y quimiocinas (CCL2, CCL3 y CXCL8) provenientes del tejido adiposo, que junto a la disminución de la acción de las células beta pancreáticas producen una inflamación local y consiguientemente una inflamación generalizada. Además, los neutrófilos y las células dendríticas, producen citocinas proinflamatorias con mayor capacidad de producir especies reactivas de oxígeno favoreciendo así a la inflamación. En todo este mecanismo alterado entra a jugar un papel importante el estado glucémico elevado de manera continua (si no controla adecuadamente) en el paciente diabético, el cual produce infecciones crónicas gracias a la liberación de epinefrina, cortisol, glucagón y antagonistas de insulina, los cuales producen un mayor estado pro inflamatorio. Es por eso que se describe en la literatura la importancia del papel de la DM en el desarrollo de esta infección llamada TB. Hay otro mecanismo que aún se sigue estudiando, pero aún faltan más estudios para su comprobación, hablamos del déficit de la vitamina A y D, ambas participando en la alteración del estado inmunocompetente del individuo (49).

Casqueiro *et al.* afirmaron que el ambiente hiperglucémico favorece a la disfunción del sistema inmune: daña la función de los neutrófilos, disminuye el sistema antioxidante y la inmunidad humoral, produce complicaciones micro y macroangiopáticas, neuropatías, disminuye la actividad antibacteriana de la orina, produce dismotilidad gastrointestinal y urinaria; y, sobre todo, es motivo de un mayor número de intervenciones médicas en estos pacientes. Aún falta más claridad acerca de la inmunopatogénesis ligados a DM para el desarrollo de nuevas estrategias (50).

Es importante el buen funcionamiento de los macrófagos (producción de óxido nítrico y enzimas lisosomales) y linfocitos CD4+/CD8+ (actividad bactericida, producen perforinas, granzimas, granulinas, citosinas como IFN gamma, IL 6 y TNF alfa) para una respuesta efectiva frente a la infección tuberculosa. La DM genera mucha inflamación gracias al ambiente hiperglucémico, afectando también la inmunidad innata del huésped. Las altas concentraciones alteran la capacidad de opsonización ya que la glucosa se une a C3b y lo inhibe, afectando así la fagocitosis. Además, en la inmunidad adaptativa, las células producen cantidades menores de IFN gamma aumentando así la susceptibilidad a *M. tuberculosis* (49). Como ya mencionamos anteriormente, el sistema inmune de las personas diabéticas es un ambiente perfecto para la infección respiratoria estudiada (Tuberculosis), los linfocitos T disminuyen al igual que los neutrófilos, por consiguiente, tendremos niveles de Th1 disminuidos, y no realizará su papel inhibitorio frente a los bacilos de *M. tuberculosis*. Es ahí donde entra a tallar la importancia de los niveles de Th1, siendo el responsable primario de la susceptibilidad para TB en pacientes con DM (51).

La condición del medio interno de un paciente diabético está afectada y no podrá responder frente a los microorganismos. Se ha demostrado en estudios *in vitro* de las células diabéticas que los niveles de fagocitosis para *M. tuberculosis* eran reducidos, ya que existía una

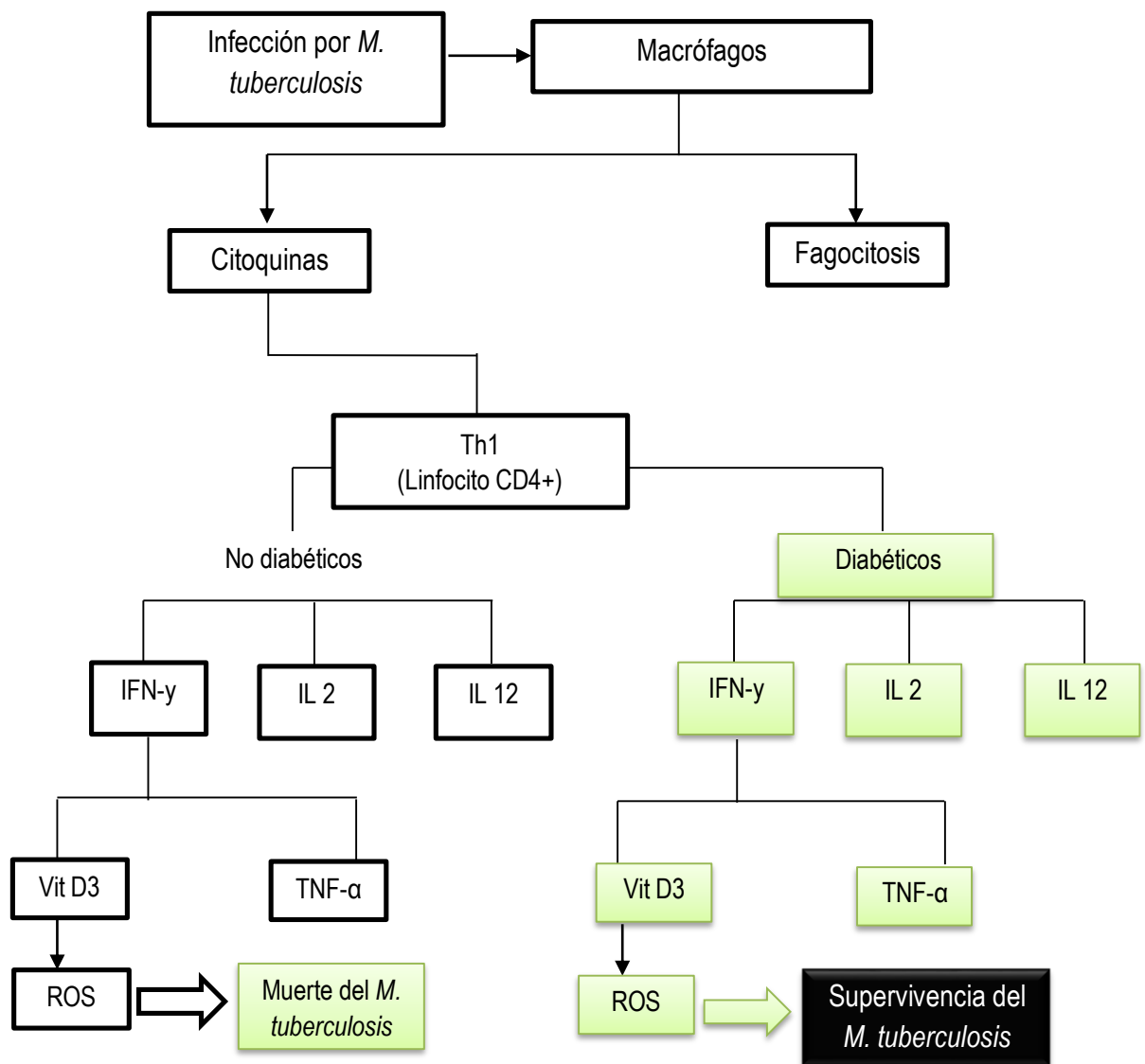
alteración de los monocitos y del complemento C3. Se probó que la inmunidad adaptativa también se encontraba alterada, presentando niveles no adecuados de citocinas (IFN  $\gamma$ , IL 12, IL 2 y TNF  $\alpha$ ). Se ha descrito mediante modelos de animales, que la inhalación de *M. tuberculosis* en huéspedes diabéticos crea el retraso crítico en la respuesta de inmunidad adaptativa, siendo los macrófagos alveolares los primeros en infectarse; en el paciente diabético, estos macrófagos no pueden responder y no restringen la replicación de la micobacteria. Es así, como la infección se propaga y se reclutan más células: macrófagos, neutrófilos y células mieloides hacia el alvéolo, después éstas transportan los bacilos a los nódulos linfáticos y es allí donde la respuesta inmune adaptativa se da durante 7 a 10 días. Los antígenos específicos se reclutan ahora hacia los pulmones para disminuir la replicación; todo este proceso resulta lento en un paciente con DM, por tal motivo la carga bacteriana aumenta trayendo como resultados una manifestación más grave de la TB (Fig.1) (47).



**Figura 1. Modelo propuesto para la susceptibilidad de Tuberculosis en pacientes con Diabetes Mellitus**

(47).

Otro hallazgo recientemente estudiado fue que los niveles intracelulares de ciertas citocinas como IFN gamma, interleucina 2, TNF alfa e interleucina 17 están disminuidos en pacientes con prediabetes y diabetes. Además, los niveles de los antígenos específicos (tipo 1 y 17) están disminuidos para *M. tuberculosis* (52). A continuación, se muestra una imagen (Fig.2) más detalla de los mecanismos que influyen en la infección de TB en pacientes con DM:



**Figura 2. Mecanismos en el desarrollo de la infección tuberculosa en pacientes diabéticos. Adaptado de Pal R. (52).**

Se ha descrito la acción de la resistina, una proteína producida por las células inmunes de los seres humanos, la cual disminuye la acción de la inflamación inducida por *M. tuberculosis* gracias a su acción sobre las especies reactivas de oxígeno inhibiendo su producción en los leucocitos. Por otro lado, gracias a la expresión del receptor TLR y la enzima CYP27B1 hidroxilasa, los niveles de vitamina D en su forma activa inducen la

catelicidina antimicrobiana que conduce a la eliminación del *M. tuberculosis*, pero en los pacientes con DM estas funciones específicas de defensa también se encuentran alteradas y por lo tanto la probabilidad de TB es mayor. Existen varios mecanismos descritos y varios en estudio que demuestran y siguen afirmando que en la patogénesis de DM afecta de gran manera la inmunidad y aumenta las probabilidades para la infección por *M. tuberculosis* (52). La alteración de la inmunidad tiene un rol importante que aún presenta muchas dudas, es necesario la ejecución de más investigaciones para dilucidar muchas interrogantes.

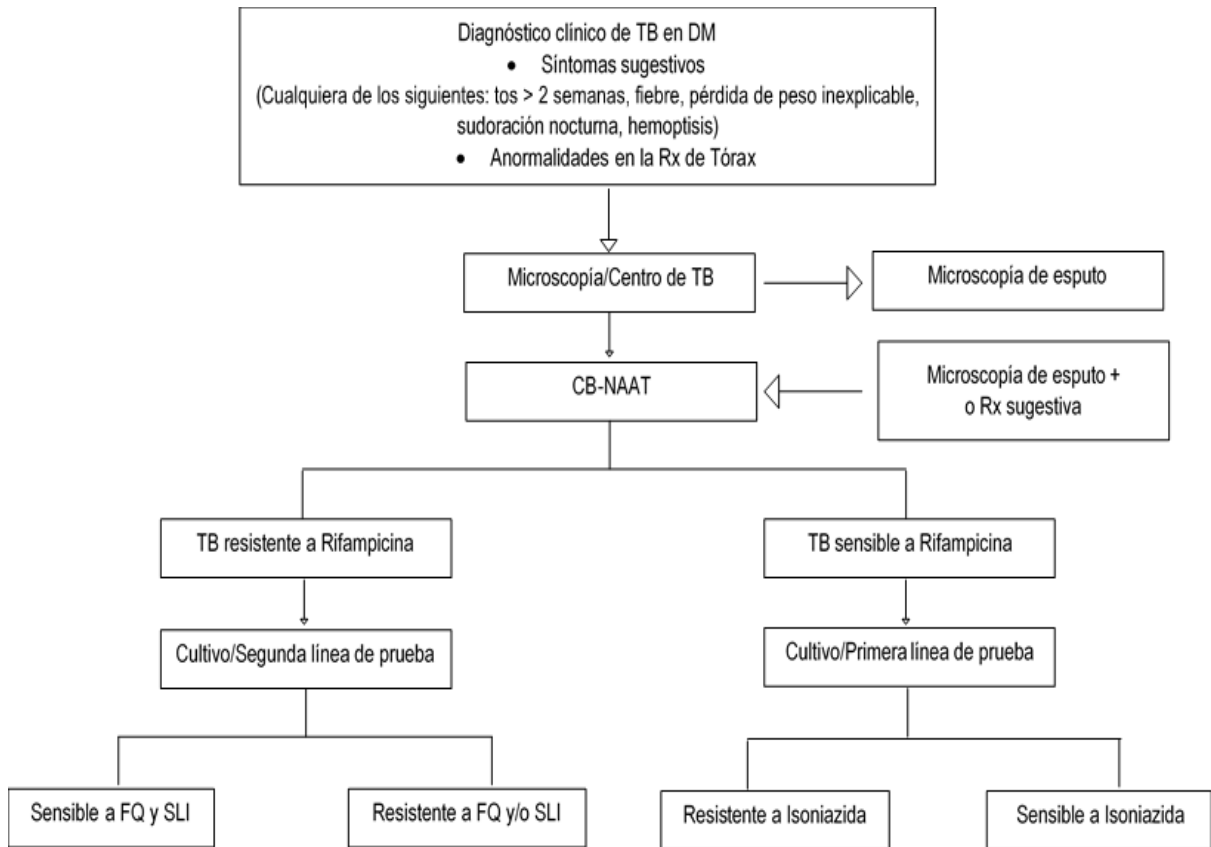
### **Clínica y Diagnóstico**

Riza *et al.* mencionan en dos revisiones sistemáticas que no hay una evidencia fuerte de diferencias en la presentación radiográfica de tuberculosis en pacientes con y sin DM. Por otro lado, un estudio de serie de casos mostró que los pacientes diabéticos presentaban mayores cavidades pulmonares y lesiones parenquimales, estas anormalidades fueron comunes en diabéticos con pobre control glicémico. A pesar de que la evidencia de la presentación clínica aún no es certera, se observó una mayor prevalencia de esta comorbilidad en ancianos y obesos. Aún no hay estudios que indiquen con certeza qué tipo de pruebas son más fiables para TB activa en pacientes con DM (53). En algunos estudios usaron métodos inespecíficos (Rx. tórax) lo cual llevó a un rango mayor de prevalencia de TB. En aquellos estudios que reportaron resultados tanto de radiografía como de evaluación microbiológica, la prevalencia evaluada por radiología fue consistentemente más alta que la obtenida por cultivo. La detección debe ser una alta prioridad en la agenda de investigación para la estratificación de DM y TB. La detección oportuna y el buen control de DM podría ser una forma más rentable de prevenir la TB y reducir otras complicaciones de la DM (54). El patrón radiográfico de la TB depende de diversos factores, dentro de los cuales la duración de la enfermedad y el estado inmune del hospedero están incluidos. En 1927, Sosman y

Steidl informaron que una gran proporción de pacientes diabéticos con TB tenían afectación pulmonar inferior, mientras que los pacientes no diabéticos usualmente tenían infiltrados del lóbulo superior. Los estudios posteriores en los años 70 y 80 corroboraron este hallazgo, y se creía ampliamente que la TB pulmonar en pacientes diabéticos se presenta con un patrón radiográfico atípico y distribución prioritariamente en el pulmón inferior. Clínicamente, esto es importante porque la TB en el lóbulo inferior podría ser mal diagnosticada como neumonía adquirida en la comunidad o cáncer. Además de esto se sabe que si no se tiene compromiso del lóbulo superior es menos probable obtener resultados positivos en el frotis y cultivo de esputo (55).

Los síntomas que puede estar presentando el paciente con DM II y TB son similares a una persona que no tiene DM II, éstos son: tos por más de dos semanas, fiebre, pérdida de peso sin causa conocida, sudoración nocturna y hemoptisis. La sintomatología no siempre es característica, sin embargo, se debe sospechar de una posible infección por *M. tuberculosis*, más aún en nuestro país; agregando a esto, se realiza el diagnóstico oportuno de TB gracias a la integración de la clínica y de los diversos métodos diagnósticos (radiografía de tórax, prueba de esputo, etcétera) debido a que aumentarán la certeza del diagnóstico y disminuirán la morbi-mortalidad. Además, se plantea que la implementación de pruebas diagnósticas para TB en el momento de diagnóstico de DM II puede ser de gran ayuda para el despistaje temprano de TB (Fig.3) (18,56).





**Figura 3. Algoritmo diagnóstico de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus. CB-NAAT, test de amplificación de ácido nucleico basado en cartucho; FQ, fluoroquinolona; LPA; SLI, inyectable de segunda línea. Adaptado de Viswanathan V. (56).**

### Tratamiento

Se da mayor énfasis en el tratamiento simultáneo de ambas comorbilidades, debiendo ser riguroso y de especial cuidado. Cuando se confirma un nuevo caso de TB en el paciente con DM II se recomienda iniciar con el esquema estandarizado, en el cual se hace uso de cuatro drogas: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 8 semanas para la fase intensiva; y para la fase de continuación, que son 16 semanas, sólo se usa isoniazida y rifampicina. El desarrollo de TB-MDR es por lo general, más probable en aquellos pacientes quienes habiendo recibido tratamiento previo con el esquema convencional no han respondido o han tenido recaídas, por lo que se les debe realizar una prueba de

susceptibilidad de drogas para determinar un tratamiento ideal y personalizado (56), el inicio del tratamiento es empírico: kanamicina, pirazinamida, etambutol, cicloserina y etionamida, con una duración de 18 a 24 meses pudiendo variar de acuerdo a los resultados de la prueba de sensibilidad, la cual se obtiene después de 3 a 4 meses de iniciado el tratamiento (57).

El tratamiento óptimo para TB en pacientes diabéticos es desconocido. Nadie puede afirmar que determinado tratamiento hará que un diabético con TB se cure al 100% de la infección. Esto se complica aún más, pues se conoce que uno de los factores de riesgo atribuibles a falla de tratamiento, muerte y recaídas en la TB es la DM. No obstante, el control efectivo de la glucemia puede mitigar estos efectos negativos (58).

La adquisición de infecciones empeora el control del paciente diabético, y la TB no es la excepción. Asimismo, esta enfermedad puede causar intolerancia a la glucosa y predisponer al desarrollo de DM en pacientes previamente sanos, además, los fármacos utilizados para tratar la TB también pueden empeorar el alcance de los objetivos glucémico en estos pacientes. Las toxicidades superpuestas por el tratamiento también deben considerarse cuando se realiza el manejo de estas patologías conjuntamente, como la neuropatía periférica causada por el tratamiento con isoniacida en la TB. Sabiendo el riesgo de neuropatía periférica en estos pacientes, añadir el uso de la piridoxina con isoniacida durante el tratamiento de la TB en pacientes diabéticos es una recomendación dada en diversos estudios (59).

En adición, el tratamiento con rifampicina puede causar hiperglucemia directa o indirectamente a través de interacciones con fármacos hipoglucémicos orales. La rifampicina es un poderoso inductor de una serie de enzimas metabolizantes, incluida la enzima del sistema citocromo P450 (60). y por lo tanto conduce al metabolismo acelerado de los medicamentos administrados al mismo tiempo y reducen el efecto del tratamiento. Las

concentraciones séricas de gliburida y glipizide se reducen cuando se administra juntamente con rifampicina (61)

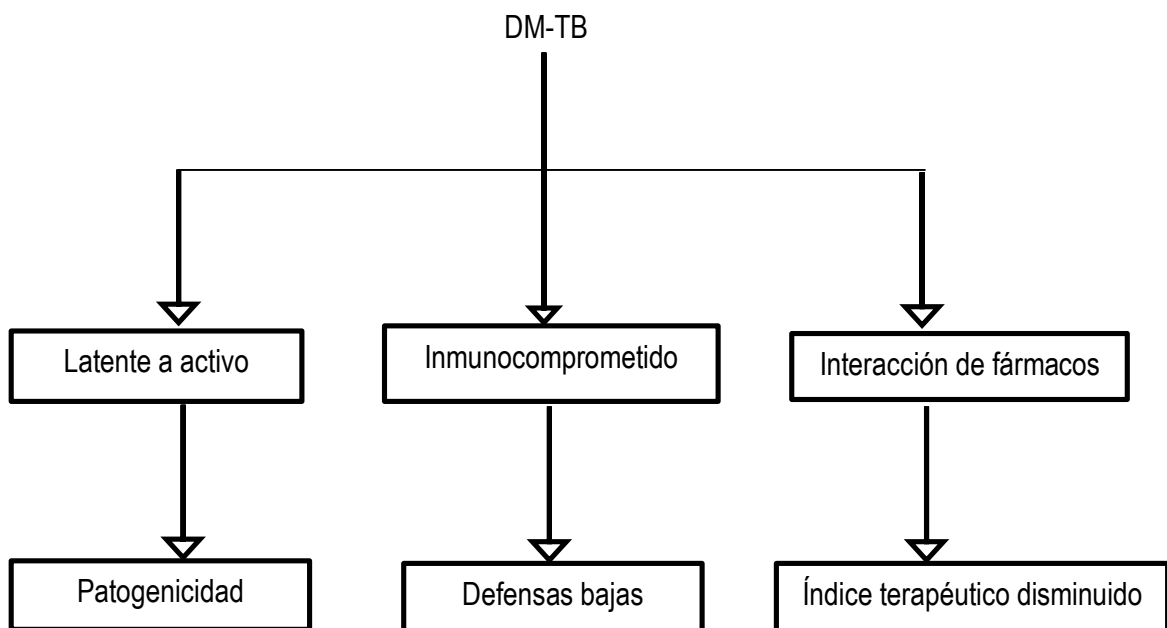
Las tiazolidinedionas se usan a menudo como sustratos para las enzimas del citocromo P450. La rosiglitazona se metaboliza en gran parte por CYP2C8, y la rifampicina disminuye las concentraciones de rosiglitazona en un 54-65% y de la droga relacionada, pioglitazona, en un 54% (62).

El uso de fármacos hipoglucemiantes en la TB puede darse dando el correcto cuidado en estos pacientes. La rifampicina acelera el metabolismo, principalmente de las sulfonilureas y biguanidas, disminuyendo los niveles de estos fármacos a nivel plasmático trayendo por consecuencia hiperglicemia. La isoniacida, por el contrario, inhibe el metabolismo de los agentes hipoglucemiantes orales contribuyendo al incremento de estos medicamentos a nivel plasmático. Su principal interacción es con las sulfonilureas, afectando la secreción y acción de la insulina que conduce a hiperglucemia incluso en personas no diabéticas. Por lo tanto, la dosis de insulina debería ajustarse al momento de prescribir al paciente. Las gliptinas, una clase relativamente nueva de los agentes hipoglucemiantes, tienen la posibilidad teórica de reducir la inmunocompetencia debido a su mecanismo de acción, de esa manera repercute en la pacientes con diabéticos y con TB agregada (51).

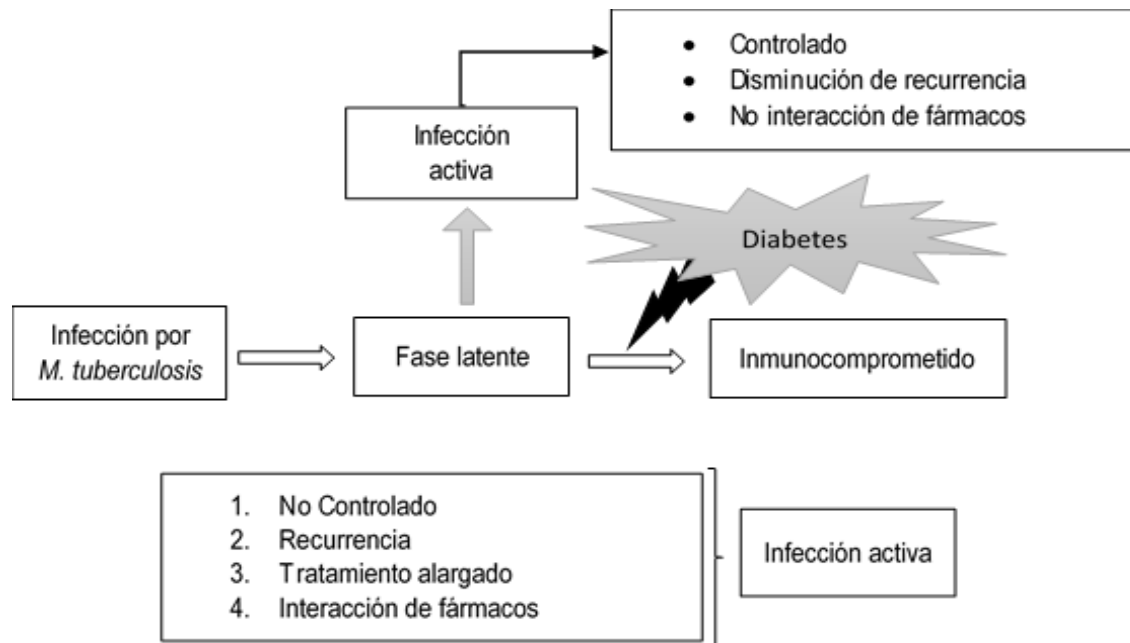
### **Tuberculosis latente en diabéticos**

La TB latente representa la cuarta parte de la población mundial según afirma la OMS (63). Las bacterias se albergan en las células del huésped sin producir daño alguno, clínicamente es asintomática y no transmisible. Cuando aparece una enfermedad que disminuye la respuesta inmunológica, las bacterias se reactivan y pasan a presentar la infección activa (64). El riesgo de progresión a tuberculosis activa es alta en pacientes con comorbilidades

tales como HIV y DM, éste último, tiene 3 veces más riesgo comparado a la población en general (65). Alrededor de 2 billones de personas están infectadas con TB latente, siendo el 5 a 10% los que desarrollen TB activa. El escenario está cambiando para la población actual, ahora no sólo vemos casos en países de bajos recursos sino también en países desarrollados, esto es porque no sólo los recursos económicos bajos son el único factor sino también el estado del sistema inmune (52). Es entonces que existen variados factores, los cuales contribuyen al desarrollo de TB activa en personas diabéticas (Fig. 4 y 5).



**Figura 4. Factores predisponentes que ratifican el desarrollo de TB en DM. Adaptado de Rahul P. (52).**



**Figura 5. Implicancia de la DM en TB activa cuando la TB latente reside en los hospederos con DM.**

Adaptado de Rahul P. (52).

La infección puede ser detectada con la prueba de tuberculina o la liberación de interferón gamma (INF gamma), ambas pruebas evalúan la memoria inmunológica. Sin embargo, el INF gamma es más específico y sensible. El screening de TB latente en pacientes diabéticos, particularmente en aquellos con pobre control glicémico, identifica a la población con alto riesgo de desarrollar TB activa. No hay muchos estudios acerca de la quimioprofilaxis en estos pacientes. A pesar de ello se recomienda que la terapia preventiva antituberculosa es de alta prioridad en pacientes con DM (66).

## **CAPITULO III. MATERIALES Y METODOS**

### **3.1. Lugar de ejecución**

“Hospital Nacional Arzobispo Loayza”, ubicado en Av. Alfonso Ugarte N<sup>a</sup> 848 del distrito de Lima, provincia y departamento de Lima, perteneciente a la Dirección de Salud V Lima Ciudad, teniendo la categoría III-1 de nivel de atención.

### **3.2. Población**

La población de estudio incluyó 50 pacientes con diagnóstico de TB pulmonar y con DM II como casos, y 2960 pacientes sólo con DM II como grupo control pertenecientes al Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre los años 2016-2018.

### **3.3. Marco muestral**

Se trabajó con la población total de los 50 casos encontrados, excluyéndose 4 de estos por cumplir con los criterios de exclusión; para poder cumplir una relación 1 caso: 3 controles se dividió la base de controles en años: 2016, 2017, 2018, y de cada año se tomó mediante muestreo aleatorio estratificado por años (RStudio) 3 veces el número de casos, por lo que se trabajó con:

- 46 casos de pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus tipo II.
- 138 controles de pacientes con diabetes mellitus tipo II.

### **3.3.1. Criterios de inclusión**

Del Caso:

- Edad: 18-70 años.
- Pacientes pertenecientes al Hospital Nacional Arzobispo Loayza con diagnóstico de diabetes mellitus II y tuberculosis pulmonar con Bk (+) o cultivo (+) durante el período 2016-2018.

Del Control:

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II pertenecientes al Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período 2016-2018.
- Edad: 18-70 años.

### **3.3.2. Criterios de exclusión**

Del Caso:

- Pacientes con otras enfermedades de inmunosupresión tales como: neoplasia, quimioterapia, uso de corticoides (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico), Virus de Inmunodeficiencia Humano.
- Pacientes con datos socio-demográficos y clínicos-patológicos a necesitar incompletos e ilegibles.

Del Control:

- Pacientes con diagnóstico de TB pulmonar activa.

- Pacientes con otras enfermedades de inmunosupresión tales como: neoplasia, quimioterapia, uso de corticoides (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico), Virus de Inmunodeficiencia Humano, enfermedad renal crónica en hemodiálisis.
- Pacientes con datos socio-demográficos y clínicos-patológicos a necesitar incompletos e ilegibles.

### **3.4. Aspectos éticos**

- Se solicitó y se obtuvo la aprobación del comité de ética de la Universidad Peruana Unión y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza para la ejecución del proyecto, lográndose recolectar los datos de las historias clínicas pertenecientes a los años de estudio planteados del programa de tuberculosis y las fichas epidemiológicas del servicio de endocrinología.
- Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de las personas que fueron incluidas en el estudio.
- Se utilizó los datos recolectados solo con fines únicos y exclusivos de investigación.

### **3.5. Tipo de Estudio**

El estudio realizado es observacional porque no se tuvo control de las variables estudiadas, de corte transversal porque se hizo la medición en un tiempo determinado, tipo analítico porque se evaluó la presencia de asociación entre las variables, retrospectivo porque se tomaron datos de años anteriores al actual y de



casos y controles porque se evaluó la presencia de una o más exposiciones en pacientes diabéticos con y sin tuberculosis.

### **3.6. Hipótesis**

Ho: La edad, el género, nivel de educación, estado nutricional, anemia, nivel de HbA1C, tipo de tratamiento antidiabético y tabaquismo no son factores de riesgo en el desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre los años 2016-2018.

Ha: La edad, género, nivel de educación, estado nutricional, anemia, nivel de HbA1C, tipo de tratamiento antidiabético y tabaquismo son factores de riesgo en el desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre los años 2016-2018.

### **3.7. Variables**

Independientes:

- Perfil socio-demográfico
  - Género
  - Edad
  - Educación
- Datos clínico-patológicos
  - Estado nutricional
  - Tabaquismo
  - Anemia
  - Nivel de HBA1C
  - Tratamiento antidiabético

Dependientes:

- Tuberculosis Pulmonar

### 3.8. Operacionalización de las variables

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Categoría	Criterio de medición de las categorías	Tipo	Escala de medición
<b>GENERO</b>	Sexo	Masculino Femenino	0 1	Catagórica	Nominal
<b>EDAD</b>	Fecha de nacimiento	18-70	18-59 60-70	Catagórica	Intervalo
<b>EDUCACIÓN</b>	Según años de estudio concluidos	Ninguno	0	Catagórica	Ordinal
		Primaria	1		
		Secundaria	2		
		Universitaria	3		
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>	Índice De Masa Corporal (IMC = Peso (kg) / Talla (m <sup>2</sup> ))	Desnutrición	< 18,5 =0	Catagórica	Intervalo
		Normal	18,5 - 24,9 =1		
		Sobrepeso	25 – 29, 9=2		
		Obesidad	≥ 30 =3		
<b>TABAQUISMO</b>	Fumador	No Si	0 1	Catagórica	Nominal
<b>ANEMIA</b>	Hemoglobina (gr/dl)	Sí No	<11 =0 ≥11 =1	Catagórica	Nominal
<b>HbA1C</b>	Porcentaje	Controlado No controlado	≤7 (0) >7 (1)	Catagórica	Nominal
<b>TTO ANTIDIABÉTICO</b>	Tipo de esquema utilizado en los últimos meses	Insulina No Insulina	0 1	Catagórica	Nominal

### **3.9. Recolección de datos**

Se extrajo la información de las historias clínicas del programa de tuberculosis y de la ficha epidemiológica del servicio de endocrinología del HNAL de los años 2016 – 2018, estos datos fueron colocados en la hoja de recolección de datos para asegurar el control y estandarización de los mismos (Anexo 1).

### **3.10. Procesamiento y evaluación de datos**

Los datos fueron tabulados en Microsoft Excel 2016®, luego fueron procesados en el programa estadístico R (R Development Core Team 2012) mediante la interfaz libre RStudio (RStudio 2019).

Se realizó la estadística descriptiva de las características generales de los pacientes estudiados, los datos cualitativos fueron colocados en medidas de frecuencia relativa y absolutas.

En el análisis de asociación se empleó de  $\chi^2$  (chi cuadrado) con la finalidad de obtener un  $p < 0.05$ , de esta manera se realizó la asociación esperada de las variables en estudio. Finalmente, en el análisis inferencial, se utilizó la medida estadística Odds Ratio, interpretando las asociaciones:  $OR > 1$  indica factor de riesgo,  $OR=1$  indica una no asociación y un  $OR < 1$  indica factor protector, se realizó regresión logística bivariado y multivariado.

## CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION

### 4.1. Resultados

Durante la ejecución de la investigación se obtuvo un total de 3 010 pacientes con DM II, siendo 50 de ellos con diagnóstico de TB y DM II, y 2 960 sólo DM II, de los cuales se excluyeron en total 4 casos, 3 de ellos por no contar con todos los datos requeridos y 1 por presentar la comorbilidad de una neoplasia como criterio de exclusión, teniendo finalmente 46 casos; y para guardar la relación 3:1 se obtuvo un total de 138 pacientes para los controles (Fig. 6).

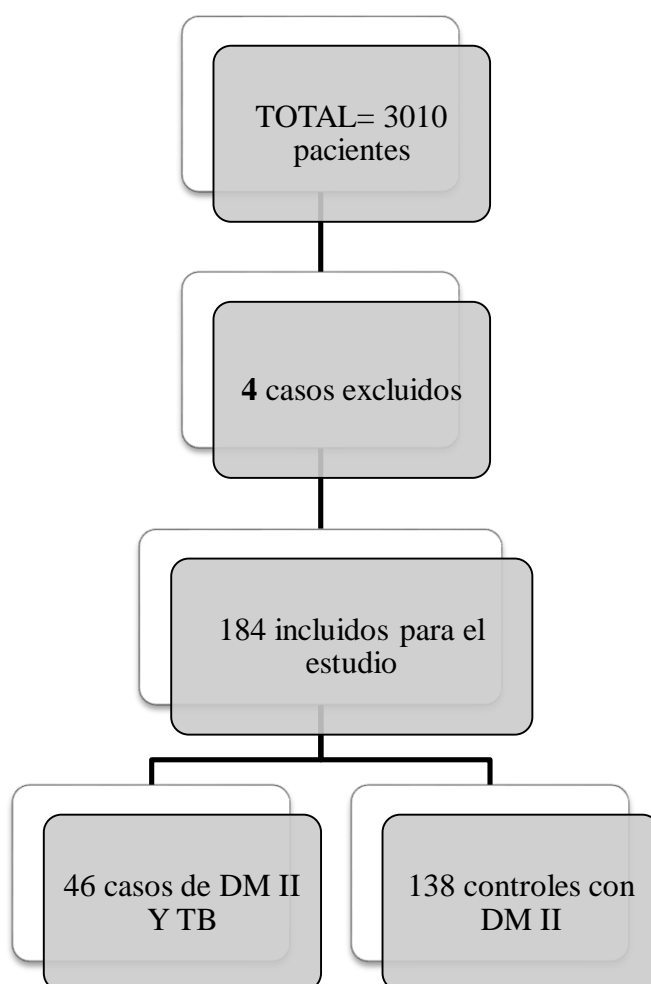


Figura 6. Diagrama de la detección de la población incluida en el estudio.

## **Factores socio-demográficos**

De los 184 individuos que conformaron el estudio, tanto casos como controles, 56.5% (104) fueron del género femenino y 43.5% (80) del masculino (Tabla 2); en los pacientes con TB-DM II (casos) el sexo predominante fue el masculino con 60.9% (28), a diferencia de los controles quienes fueron el sexo femenino con 62.3% (86), se obtuvo un valor de  $p=0.010$  (Tabla 3).

Por otro lado, con la variable edad, en el análisis descriptivo se encontró que del total de los individuos el rango 18-59 años tuvo 61.4% (113) y 60-70 años 38.6% (71) por lo que observamos que los adultos (18-59 años) presentan mayor frecuencia (Tabla 2). Además, se encontró que la edad no tuvo asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de TB pulmonar en la DM II. ( $p=0.993$ ) (Tabla 3).

El grado de instrucción más frecuente del total de la muestra fue el nivel primario 83.2% (153), seguido del nivel secundario con 56% (103); el grado superior fue sólo de 7.1% (13) (Tabla 2). En los pacientes con TB-DM II (casos) y DM II (controles) el grado de instrucción más frecuente fue el nivel primario, siendo 56.5% (26) para los casos y 92% (127) para los controles con un valor de  $p < 0.001$ ; por otra parte, el 4.3% (2) de los casos y 73.2% (101) tenía el nivel secundario ( $p < 0.001$ ); en el nivel superior, el 100% (46) de los casos no tuvo ese grado de instrucción y sólo el 9.4% (13) de los controles sí obtuvieron el nivel superior ( $p=0.068$ ) (Tabla 3).

## Factores clínico – patológicos

El estado nutricional más frecuente fue el sobrepeso con una 59.2% (109) y una media de IMC de 26.6 kg/m<sup>2</sup> con DS  $\pm$  5.86 en el total de la muestra (Tabla 2). En los pacientes con TB-DM II (casos), el estado nutricional más frecuente fue el sobrepeso con 26.1% (12) al igual que los controles con un 70.3% (97), con un valor de  $p=0.676$ . La media de IMC en los casos fue de 23.23 kg/m<sup>2</sup> con DS  $\pm$  3.93 y de los controles fue de 27.73 kg/m<sup>2</sup> con DS  $\pm$  5.98 (Tabla 3).

Del total de la muestra, se evidenció que 94.6% (174) pacientes no fumaban y 5.4% (10) sí fumaban (Tabla 2). En los pacientes con TB-DM II (casos), 80.4% (37) pacientes no fumaban y 19.6% (9) sí fumaban; en cuanto a los DM II (controles), también la mayoría no fumaban 99.3% (137) y 0.7% (1) sí fumaba, teniendo un valor de  $p < 0.001$  (Tabla 3).

En cuanto a la variable anemia, del total de la muestra, 87% (160) pacientes no tenían anemia y 13% (24) sí tenían anemia (Tabla 2). En los pacientes con TB-DM II (casos), el 58.7% (27) no tenían anemia y 41.3% (19) sí presentaron anemia; asimismo, en los controles la mayoría no tenía anemia 96.4% (133), sólo el 3.6% (5) presentaron anemia, el valor de  $p$  fue  $< 0.001$  (Tabla 3).

En el análisis de la hemoglobina glicosilada se obtuvo un total de 70.7% (130) de los pacientes que tenían más de 7% y 29.3% (54) pacientes con un valor  $\leq 7$  % (Tabla 2). En los pacientes con TB-DM II se encontró al 63% (29) con una HbA1c  $>7$  % y al 37% (17) con HbA1c  $\leq 7$  %. En los pacientes con DM II hubieron 26.8% (37) de los pacientes con HbA1c  $\leq 7$  % y 73.2% (101) con HbA1c  $>7$  %. No se halló asociación con esta variable por tener un valor de  $p=0.262$  (Tabla 3).

En cuanto al tratamiento, en el total de pacientes estudiados, el 28.8% (53) usaban insulina y el 71.2 % (131) no usaba insulina (Tabla 2). Tanto en casos como en controles, el 23.9 % (11) y el 30.4% (42) tuvieron el menor porcentaje de pacientes medicados con insulina, con un  $p=0.511$ , no hallándose asociación entre ambos grupos (Tabla 3).

El tipo de esquema de tratamiento con mayor frecuencia en los pacientes con TB pulmonar y DM II fue el esquema sensible con una  $n=43$  y una frecuencia de 93.5%, la frecuencia de los pacientes con TB pulmonar y DM II fue de 6.5% con una  $n=3$ .

**Tabla 2. Características generales del total de la muestra**

Variables		Escala	n (%)
<b>Catóricas</b>			
Factores socio-demográficos	Género	Femenino	104 (56.5)
		Masculino	80 (43.5)
	Edad	18 - 59	113 (61.4)
		60 - 70	71 (38.6)
	Nivel de educación	Primaria	
		No	31 (16.8)
		Si	153 (83.2)
		Secundaria	
		No	81 (44.0)
		Si	103 (56.0)
Superior			
No		171 (92.9)	
Si	13 ( 7.1)		
Factores clínico-patológicos	Estado nutricional*	Obesidad	
		No	171 (92.9)
		Si	13 ( 7.1)
		Sobrepeso	
		No	75 (40.8)
		Si	109 (59.2)
	Desnutrición	No	176 (95.7)
		Si	8 (4.3)
		Tabaquismo	
		No	174 (94.6)
	Si	10 ( 5.4)	
	Anemia**	No	160 (87.0)
		Si	24 (13.0)
	Hemoglobina glicosilada	<=7%	54 (29.3)
>7%		130 (70.7)	
Insulina			
	Tratamiento antidiabético		
No	131 (71.2)		
Si	53 (28.8)		

\*Estado Nutricional: Obesidad IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, Sobrepeso IMC 25 – 29, 9 kg/m<sup>2</sup>, Desnutrición IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>

\*\*Anemia: hemoglobina <11 g/dL



**Tabla 3. Comparación de características entre pacientes con TB Pulmonar- DM tipo II y pacientes solo con DM tipo II**

Variables		Escala	Control	Caso	p		
<b>Categorías</b>			<b>n (%)</b>				
Factores socio-demográficos	Género	Femenino	86 (62.3)	18 (39.1)	0.010		
		Masculino	52 (37.7)	28 (60.9)			
	Edad	18 - 59	84 (60.9)	29 ( 63.0)	0.930		
		60 - 70	54 (39.1)	17 ( 37.0)			
	Nivel de educación	Primaria	No	11 ( 8.0)	20 (43.5)	<0.001	
			Si	127 (92.0)	26 (56.5)		
		Secundaria	No	37 (26.8)	44 (95.7)		<0.001
			Si	101 (73.2)	2 (4.3)		
		Superior	No	125 (90.6)	46 (100.0)		0.068
			Si	13 ( 9.4)	0 ( 0.0)		
	Factores clínico-patológicos	Estado nutricional*	Obesidad			0.068	
			No	125 (90.6)	46 (100.0)		
Si			13 ( 9.4)	0 (0.0)			
Sobrepeso					<0.001		
No			41 (29.7)	34 (73.9)			
Si			97 (70.3)	12 ( 26.1)			
Desnutrición		No	133 (96.4)	43 (93.5)	0.676		
		Si	5 (3.6)	3 (6.5)			
		Tabaquismo	No	137 (99.3)		37 (80.4)	<0.001
Si		1 ( 0.7)	9 (19.6)				
Anemia**		No	133 (96.4)	27 (58.7)	<0.001		
		Si	5 ( 3.6)	19 (41.3)			
Hemoglobina glicosilada	<=7%	37 (26.8)	17 (37.0)	0.262			
	>7%	101 (73.2)	29 (63.0)				
Tratamiento antidiabético	Insulina			0.511			
	No	96 (69.6)	35 (76.1)				
	Si	42 (30.4)	11 (23.9)				

\*Estado Nutricional: Obesidad IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, Sobrepeso IMC 25 – 29, 9 kg/m<sup>2</sup>, Desnutrición IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>

\*\*Anemia: hemoglobina <11 g/dL

**Tabla 4. Factores asociados a la Tuberculosis pulmonar en paciente diabéticos tipo II\***

Variables	Regresión cruda			Regresión ajustada		
	Odds Ratios	IC	p	Odds Ratios	IC	p
<b>Sexo (%)</b>						
Femenino	ref.			ref.		
Masculino	2.57	1.31 – 5.17	<b>0.007</b>	3.98	1.31 – 13.44	<b>0.019</b>
<b>Nivel de Educación</b>						
Primaria						
No	ref.			ref.		
Si	0.11	0.05 – 0.26	<b>&lt;0.001</b>	0.29	0.08 – 0.95	<b>0.047</b>
Secundaria						
No	ref.			ref.		
Si	0.02	0.00 – 0.06	<b>&lt;0.001</b>	0.03	0.00 – 0.12	<b>&lt;0.001</b>
<b>Estado Nutricional**</b>						
Sobrepeso						
No	ref.			ref.		
Si	0.15	0.07 – 0.31	<b>&lt;0.001</b>	0.24	0.08 – 0.70	<b>0.01</b>
<b>Tabaquismo (%)</b>						
No	ref.			ref.		
Si	33.32	5.99 – 624.42	<b>0.001</b>	27.24	1.70 – 1189.52	<b>0.049</b>
<b>Anemia (%)***</b>						
No	ref.			ref.		
Si	18.72	6.87 – 60.51	<b>&lt;0.001</b>	12.86	2.91 – 78.34	<b>0.002</b>

\*Modelo de regresión logística ajustado para las variables que tuvieron un valor de  $p < 0.01$  en el análisis bivariado.

\*\*Estado Nutricional: Obesidad  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , Sobrepeso  $IMC 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ , Desnutrición  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$

\*\*\*Anemia: hemoglobina  $< 11 \text{ g/dL}$

Se realizó la prueba de Chi cuadrado donde se revela la asociación entre el género y el desarrollo de TB pulmonar en pacientes con DM II con un valor de  $p = 0.01$ , así mismo, las variables nivel de instrucción primaria/secundaria, estado nutricional (sobrepeso), tabaquismo y anemia, y tuvieron un  $p < 0.001$ . Por otro lado, las variables: edad, estado nutricional (desnutrición/obesidad), hemoglobina glicosilada y tratamiento con antidiabéticos obtuvieron un valor de  $p > 0.05$  por lo que no se encontró asociación entre estas variables y el desarrollo de TB pulmonar en pacientes con DM II (Tabla 3).

Según el análisis multivariado, en el modelo ajustado, el OR de la variable género fue de 3.98 con IC al 95% de 1.31-13.44 y  $p=0.019$  considerándose como factor de riesgo para el desarrollo de TB pulmonar en DM II; asimismo, el tabaquismo tuvo un OR 27.24 con IC 1.7-1189.52 y  $p=0.049$  y anemia con un OR 12.86 e IC 2.91-78.3 y  $p=0.002$ , también fueron factores de riesgo. A diferencia del grado de instrucción primaria y secundaria, con un OR 0.29 IC 0.08-0.95  $p=0.047$  y OR 0.03 IC 0.00-0.12  $p < 0.001$  respectivamente; y el estado nutricional (sobrepeso) con OR 0.24 IC 0.08-0.70 y  $p=0.01$ , que se hallaron como factores protectores frente al desarrollo de TB pulmonar en pacientes con DM II (Tabla 4). Las variables: edad grado de instrucción superior, estado nutricional (desnutrición), hemoglobina glicosilada y tratamiento antidiabético no estuvieron asociados como factores de riesgo.

## 4.2. Discusión

En el Perú y a nivel mundial, la TB pulmonar y DM II son enfermedades con alta prevalencia e incidencia. Es así, que se ha convertido en una problemática en salud pública; al coexistir ambas patologías la morbi-mortalidad aumenta (11,12). Este problema ya viene desde años atrás, los estudios sobre el desarrollo de ambas patologías se han reanudado debido al incremento de las enfermedades no transmisibles y al mayor interés por parte de las autoridades públicas de salud en países subdesarrollados como el nuestro (67,68). De esta misma manera, en países de otros continentes, tales como Egipto, India, Corea y Rumania la realidad de esta comorbilidad no es distinta a la nuestra, es por eso que también buscan encontrar los factores asociados al desarrollo de TB en pacientes con DM II, así como se ha planteado en el presente trabajo(18,20,24,28).

En el presente estudio se observó y analizó la relación de ciertos factores de riesgo involucrados en el desarrollo de TB pulmonar y DM II en el HNAL, siendo que, de 184 pacientes, 46 desarrollaron TB pulmonar teniendo a la DM II como enfermedad de base (Figura 6).

En el modelo ajustado del análisis multivariado de las variables estudiadas se encontró que el género masculino, el presentar anemia y el tabaquismo fueron factores de riesgo para el desarrollo de TB pulmonar en población estudiada con un OR > 1 y p <0.05; por otro lado, se evidenció que el contar con un nivel de educación primaria/secundaria y el tener un estado nutricional en el rango de sobrepeso fueron factores protectores para no desarrollar TB pulmonar en los pacientes diabéticos OR < 1 y p <0.05 (Tabla 4).

En relación al género, en los controles el sexo femenino fue el más frecuente (62.3%), por el contrario, en los casos el género masculino obtuvo una mayor frecuencia (60.9%) (Tabla

3). Además, se halló como factor de riesgo para el desarrollo de TB pulmonar en DM II, con un OR en el modelo ajustado de 3.98, IC (1.31-13.44) y un valor de p de 0.019 (Tabla 4). En este mismo sentido, en otros estudios, el género masculino también fue considerado como factor de riesgo (19,27,29,31). Contrario a nuestros resultados, el estudio realizado por Eugenio *et al.* obtuvo al género femenino como factor de riesgo para esta comorbilidad TB-DM II (33). Singh *et al.* en su trabajo realizado en el norte de la India no encontraron asociación entre el género y el desarrollo de TB en pacientes DM II (23). Estudios realizados en México y Portugal, mencionan que el género masculino tiene más probabilidades de tener esta comorbilidad TB-DM II, debido a diversos factores socioeconómicos (edad, abandono, prisión), comorbilidades (VIH, cáncer, EPOC) y adicciones (alcohol, tabaco y drogas), los cuales predisponen a un sistema inmunológico deprimido(69,70), asimismo, se presume que el nivel sociocultural de nuestro país podría también estar asociado al desarrollo de TB por ser típico de países tercer mundistas.

Con respecto a la edad, el desarrollo de TB pulmonar en la DM II de nuestra población estudiada fue más frecuente en el rango de 18-59 años con un 61.4%; sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa, a diferencia de Workneh *et al.* quienes sí encontraron asociación entre la variable edad con rangos 41-64 años en pacientes con DM para el desarrollo de TB pulmonar con un OR 3.35, IC al 95% de 2.01-5.57 (21), resultados similares se encontraron en otros estudios (25,27,29,31,33).

Acerca del nivel de educación, existe evidencia en la literatura que afirman que el nivel de educación no está asociado al desarrollo de TB en diabéticos tipo II, así como lo afirman Leal *et al.* en Brazil y Hoa *et al.* en Vietnam (71,72). Diferente a ellos, contar con un nivel de educación primario y secundario en los pacientes diabéticos de nuestro estudio, fue un factor protector para no desarrollar TB pulmonar con un OR 0.29, IC 95% 0.08-0.95 y

$p=0.047$  y OR 0.03, IC 95% 0.00 – 0.12 y un valor  $p < 0.001$ , respectivamente (Tabla 4), así como lo afirma M. Baker *et al.* quienes en su estudio encontraron que un nivel de educación bajo es un factor de riesgo para el desarrollo de TB-DM, por ende, podemos afirmar que al contar un nivel de educación primario y secundario existe menos probabilidad de contraer esta comorbilidad (73).

En nuestro país, la educación se encuentra en vías de descentralización, existen diversas zonas en el Perú que aún predomina el analfabetismo, pese a ello las tasas de TB son mayores en la capital, probablemente por tener mayores tasas de DM II.

Zhao *et al.*, Firanescu *et al.* y Novoa *et al.* encontraron que el sobrepeso/obesidad fue factor de riesgo para desarrollar TB pulmonar en pacientes DM II (23,28), resultado similar al trabajo realizado en nuestro continente por Pérez - Navarro *et al.* en el año 2011 en México con un OR de 8.5 IC (3.1-23.3) (29) y el realizado por Eugenio *et al.* en nuestro país con un OR: 5,343 y un IC del 95% entre 2.518 - 11.339 (33); cuyos resultados son opuestos al encontrado en nuestro estudio, en donde el sobrepeso fue factor protector con un OR 0.24, IC 95% 0.08-0.70 y un  $p=0.01$  (Tabla 4). Aibana *et al.* indican que tener un IMC elevado protege contra el desarrollo de ciertos patógenos como es el *M. tuberculosis* debido a que conduce una respuesta innata exagerada frente a este patógeno, además, mencionan que probablemente también se deba a la respuesta proinflamatoria de células T provocando una contención de la infección inicial y así evitar su progresión en el huésped. Resultados similares se encontraron en individuos con VIH-SIDA que tenían un IMC en rangos de 25-30  $\text{kg}/\text{m}^2$  y respondían mejor al iniciar la terapia anti retroviral (TARV) (74).

Por otro lado, en cuanto al tabaquismo, hay estudios escasos sobre la asociación como factor de riesgo entre el fumar y el desarrollo de TB pulmonar en DM II, Workneh *et al.* reportaron que la mayoría de los TB-DM II no fumaban (93.6%) (21), así como Song *et al.* (66.32%)

con un valor de  $p=0.001$ , sin embargo, no encontraron algún tipo de asociación (75); Sharma *et al.*, reportaron resultados similares, sólo 1.8% de los TB-DM II eran fumadores, a pesar de eso, en el análisis multivariado en el modelo ajustado su OR fue de 1.5 con IC de 0.6-3.6 y un valor de  $p=0.41$ (76). En nuestro estudio encontramos que el 5.4 % ( $n=10$ ) de la muestra fumaban (Tabla 2), asimismo, del total de los casos el 19.6% ( $n=9$ ) fumaban, siendo éste un porcentaje mucho mayor al de controles que sólo fue el 0.7% (1) (Tabla 3). Por otro lado, en el modelo ajustado del análisis multivariado, se obtuvo un valor de OR de 27.24 con IC de 1.70-1189.52 y un valor de  $p=0.049$  (Tabla 4), indicándonos que el tabaquismo es factor de riesgo para el desarrollo de TB pulmonar en DM II. Similarmente, en un estudio realizado en Taiwán, el tabaquismo en DM II estuvo relacionado a TB con un RR de 5.61 e IC del 95% de 1.29-3.87, afirmando que el tabaquismo predispone a un presentar un sistema inmunológico pobre (45).

En Egipto Khalil *et al.* encontraron una alta asociación estadísticamente significativa entre diversos factores y los niveles disminuidos de hemoglobina con el desarrollo de TB pulmonar en DM II con un valor de  $p < 0.01$  (28); de similar manera Chu K-A *et al.* basados en un estudio en Taiwán en el año 2019, encontraron una fuerte asociación entre el presentar anemia por déficit de hierro y el desarrollar TB con un OR ajustado de 1.99, un IC al 95% de 1.77-2.25, debido a la capacidad del organismo de racionalizar el hierro de acuerdo a la necesidad del sistema inmunológico, ya que tiene otras funciones a parte de la producción de hemoglobina, otra vía asociada a esto es la disminución del aporte de la fitohemaglutinina, la cual también se encuentra en los alimentos ricos en hierro, esta lecitina vegetal es necesaria para la producción de linfocitos T a partir de la médula ósea y así contribuir a la inmunidad celular (77). Estos resultados apoyan a lo encontrado en nuestro estudio, en donde el tener un valor de hemoglobina  $< 11$  gr/dL está asociado como factor de riesgo para el desarrollo

del binomio TB – DM II con un OR ajustado de 12.86 y un IC al 95% de 2.91-78.3 y un  $p=0.002$  (Tabla 4).

En cuanto a la HbA1c, encontramos que 70.7% ( $n=130$ ) de la muestra total tenían un valor  $>7\%$  (Tabla 2), asimismo, este resultado no varía al analizarlos por separado como casos y controles, la HbA1c no estuvo en rangos de control presentando frecuencias de 63% y 73.2% respectivamente para casos y controles; de tal manera se evidenció que la mayoría de los pacientes no tenían un control de la glicemia adecuado, además de esto se encontró que esta variable no estuvo asociada al desarrollo de TB en los pacientes con DM II ( $p=0.262$ ) (Tabla 3). Shah *et al.* reportaron que la HbA1c no tuvo impacto en la tuberculosis abdominal en aquellos con DM II (78), existe escasa evidencia que la HbA1c no se asocie al desarrollo del binomio TB-DM II. Contrariamente, existen diversos estudios, que indican que sí existe asociación, tales como: Mahishale *et al.*, Marupuru *et al.*, Lee *et al.*, Firanescu *et al.*, Workneh *et al.* (18–21,27); así como otros estudios realizados en nuestro país: Novoa *et al.*, Arévalo *et al.* y Mendoza *et al.*; quienes en todos sus resultados concuerdan que un valor de HbA1c  $>7\%$  es factor de riesgo para TB pulmonar en aquellos con DM II (31,32,34).

Se pudo encontrar que el uso de metformina es el tipo de tratamiento antidiabético más frecuente de los pacientes diabéticos con TB pulmonar del HNAL. Este dato no pudo ser analizado estadísticamente por falta de datos en la muestra de la población general, cabe resaltar que en el Perú la información sobre el tipo de tratamiento antidiabético ideal en presencia de la TB pulmonar es aún un campo a seguir investigando. Además, se observó que no existe asociación significativa ( $p=0.511$ ) en cuanto al uso de insulina y el desarrollo de TB pulmonar en paciente con DM II (Tabla 3). De la misma manera, Sánchez *et al.* mostraron que el efecto de la insulina en pacientes con TB-DM II tiene una asociación débil (79).



Los resultados con mayor significado estadístico según el análisis en el modelo multivariado ajustado fueron: ser del género masculino con un OR de 3.98, IC 95% 1.31-13.44,  $p=0.019$ , ser fumador con un OR 27.24, IC 95% 1.70-1189.52 y  $p=0.049$  y tener anemia con un OR de 12.86, IC 2.91-78.3,  $p=0.002$ ; por otro lado, el tener un nivel de educación primaria y secundaria resultó ser un factor protector para los diabéticos de nuestro estudio con un OR 0.29, IC 95% 0.08-0.95 y  $p=0.047$  y OR 0.03, IC 95% 0.00-0.12 y  $p < 0.001$ , respectivamente, así como el estado nutricional sobrepeso con un OR 0.24, IC 95% 0.08-0.70 y  $p=0.049$ .

### **Limitaciones**

En el presente trabajo se encontró ciertas limitaciones, iniciando por el tipo de estudio el cual fue de casos y controles por lo que no nos permitió hallar causalidad, al ser retrospectivo nos llevó a excluir pacientes que no contaban con datos completos; en segundo lugar, no se contó con los datos de los años anteriores a los estudiados, por lo que la muestra fue limitada. Finalmente, entre los casos y controles se optó en lo posible por tener las mismas características entre toda la población, no siendo posible en ciertas partes además de tener características con muy pocos pacientes por lo cual afectó en el tamaño de los IC de ciertas variables, siendo estas muy amplias. Sin embargo, la información que se ha obtenido mediante este estudio fue de 3 años y de un hospital de nivel III, ayudando a brindar y formular nuevas investigaciones sobre esta comorbilidad, así como plantear nuevas hipótesis sobre factores de riesgo de TB en pacientes con DM II y poder así realizar intervenciones a nivel preventivo en esta población.

## **CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Se concluye:

1. El género masculino, el nivel de educación primaria/secundaria, el estado nutricional de sobrepeso, el tener Anemia y el tabaquismo presentan asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de TB pulmonar en pacientes con DM II del HNAL.
2. La edad, el nivel de educación superior, el estado nutricional de obesidad y desnutrición, el tipo de tratamiento antidiabético y el nivel de hemoglobina glicosilada no presentan asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de TB pulmonar en pacientes con DM II del HNAL.
3. El ser del género masculino, tener anemia y presentar tabaquismo son factores de riesgo que presentan los pacientes diabéticos tipo II asociados al desarrollo de TB pulmonar del HNAL.
4. Contar con nivel de educación primaria/secundaria y tener un estado nutricional de sobrepeso son factores protectores en los pacientes con DM II frente al desarrollo de TB pulmonar del HNAL.

## **Recomendaciones**

Como consecuencia al nivel de tabaquismo elevado en los pacientes diabéticos, se recomienda optar por un programa de tipo promocional-preventivo, brindar charlas sobre el tabaco y como perjudica a la salud, además de enseñar sobre como dejar el hábito de fumar si es que ya lo están realizando. Asimismo, incluir programas de nutrición en este tipo de pacientes para un diagnóstico temprano de anemia y un tratamiento oportuno, así como un programa de vigilancia y seguimiento en esta población.

Para reducir el riesgo de contraer TB en pacientes con DM II, se debe establecer programas educativos para aquellos con bajo nivel socioeconómico y que no tengan la posibilidad de tener estudios básicos como es primaria y secundaria.

De la misma forma, se recomienda continuar con esta línea de investigación, pues la información para la prevención, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de esta comorbilidad aún no está totalmente clara en los diabéticos tipo II. Se sugiere realizar investigaciones con una población más numerosa de tipo prospectivo longitudinal.

## REFERENCIAS

1. Bueno C, Medina L, Ramos W, Reyes M, Soto M, Lizarabe M, et al. Boletín Epidemiológico del Perú - Semana epidemiológica N° 23. MINSA. 2017 Mar;761–99.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Tuberculosis [Internet]. 2019. Available from: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/es/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/)
3. OMS/OPS. Tuberculosis en las Américas. 2018;(Figura 1):1–24. Available from: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036\\_spa?sequence=2&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y)
4. Ministerio de salud. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. 2015;128.
5. Ministerio de salud. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Vol. 1. 2013.
6. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey ID. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. *Tuberc Res Treat* [Internet]. 2017;2017:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/trt/2017/1702578/>
7. Cruz A, Bueno C, Lizarabe M. Boletín epidemiológico del Perú. MINSA. 2016;876–902.
8. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID. International Diabetes Federation. 2015. 14 p.

9. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000110.
10. Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: From evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):730–9.
11. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):1091–101.
12. 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. *Int J Infect Dis*. 2013;17(6):e404–12.
13. Rospigliosi JD. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med ....* 2006;17(3):132–40.
14. MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis [Internet]. Vol. 1, Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - Lima. 2013. p. 172. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
15. MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ. Modificatoria de la NTS° 104 - MINSA/ DGSP V.01 NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LAS PERSONAS AFECTADAS POR TUBERCULOSIS; APROBADA POR

- R.M. N° 752 -2018- MINSA [Internet]. Minsa. 2018. p. 38. Available from:  
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>
16. MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ. Guía De Práctica Clínica Para El Diagnóstico, Tratamiento Y Control De La Diabetes Mellitus Tipo 2 En El Primer Nivel De Atención R.M. N° 719-2015/Minsa [Internet]. Vol. 62, Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ENT - Lima. 2016. Available from:  
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
  17. White EG. El Ministerio Médico. Estate EGW, editor. 2001. 601 p.
  18. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of poor glycemic control in newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus. *Iran J Med Sci.* 2017;42(2):144–51.
  19. Marupuru S, Senapati P, Pathadka S, Miraj SS, Unnikrishnan MK, Manu MK. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary healthcare facility. *Brazilian J Infect Dis.* 2017;21(3):312–6.
  20. Lee T. Diabetes and tuberculosis. *J Korean Diabetes.* 2017;18(12):32–6.
  21. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147621.
  22. 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 Med.* 2016;9(1):81.
23. Singh SP, Singh SP, Kishan J, Kaur S, Ramana S. Association of tuberculosis and diabetes Mellitus: An analysis of 1000 consecutively admitted cases in a tertiary care hospital of North India. *Pan Afr Med J.* 2016;24:1–5.
  24. Zheng C, Hu M, Gao F. Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden. *Glob Health Action.* 2016;10(1):1–11.
  25. 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):1370–6.
  26. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CAM, Hickson LS, Daltro C, Castro S, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146876.
  27. 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. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2016;23(3):319–26.
  28. Khalil NH, Ramadan RA. Study of risk factors for pulmonary tuberculosis among diabetes mellitus patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet].* 2016;65(4):817–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.05.009>
  29. Pérez-Navarro Lucía Monserrat. colbs. Factores asociados a tuberculosis pulmonar

- en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz , México. *Gac Med Mex.* 2011;147(219–25):6–10.
30. Barceló AA, Granado M, Castellanos LG. La Amenaza dual de la diabetes y la tuberculosis en las Americas. *World Heal Organ Organ Panam la Salud.* 2011;1–11.
  31. Novoa Orbe MD. Factores asociados a la comorbilidad dm-tbc en pacientes atendidos en el hospital nacional Hipólito Unánue en el período enero 2010 - junio 2016. Universidad Ricardo Palma; 2017.
  32. Arévalo García DJ. Inadecuado control glicémico como factor asociado de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Red asistencial La Libertad. Universidad César Vallejo; 2016.
  33. Eugenio Trujillo SD. Factores de riesgo asociados a desarrollar tuberculosis- diabetes mellitus. Hospital Tingo Maria. Universidad Privada Antenor Orrego; 2016.
  34. 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. *Interciencia RCCI.* 2014;5(1):35–40.
  35. Centro de prensa OMS. Tuberculosis. 2017;(Odm 7):1–6.
  36. Machado-Villarroel L, Acosta-Loya JA, Orozco-Andrade I, Bravo-Rodríguez G, Dimakis-Ramírez DA. Determinación del interferón-gamma en tuberculosis: Principios básicos y utilidad. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir.* 2015;74(3):197–206.
  37. Ministerio de Ciencia e Innovación. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico,



- el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano. 2010. 1–220 p.
38. Cruz Garrido Balnca y colbs. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar. 2008. 46 p.
  39. Bossio DJC. Enfermedades infecciosas: Tuberculosis Guía para el equipo de Salud. Vol. 1. 2009. 1–54 p.
  40. Centro de prensa OMS. Diabetes. Cent prensa. 2017;01(01):04.
  41. Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: Role in Type 2 Diabetes. Clin Chim Acta [Internet]. 2012;413(15–16):1163–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.021>
  42. American Diabetes Association. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2017. J Clin Appl Res Educ. 2017;40(1):139.
  43. Luisa Estela Gil-Velázquez, María Juana Sil-Acosta, Elia R. Domínguez-Sánchez, Laura del Pilar Torres-Arreola, Juan Humberto Medina-Chávez. Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(1):104–19.
  44. Herrera T, Leiva E, Martin F, Miranda M MC. Asociación entre tuberculosis y diabetes mellitus en la Región Metropolitana. Rev Chil Enf Respir. 2013;29:171–5.
  45. Bai K-J, Lee J-J, Chien S-T, Suk C-W, Chiang C-Y. The Influence of Smoking on Pulmonary Tuberculosis in Diabetic and Non-Diabetic Patients. PLoS One. 2016;11(6):e0156677.
  46. Mave V, Nimkar S, Prasad H, Kadam D, Meshram S, Lokhande R, et al.

- Tuberculosis screening among persons with diabetes mellitus in Pune, India. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):388.
47. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *Eur J Immunol.* 2014;44(3):617–26.
  48. 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 Heal.* 2016;21(6):694–702.
  49. Hernández Mendoza L. La diabetes mellitus como factor predisponente para tuberculosis. 2017;64(3):125–34.
  50. Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(7):27.
  51. Niazi A, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. *J Diabetes Metab Disord.* 2012;11(1):28.
  52. Pal R, Ansari MA, Hameed S, Fatima Z. Diabetes Mellitus as Hub for Tuberculosis Infection: A Snapshot. *Int J Chronic Dis.* 2016;2016:1–7.
  53. Riza AL, Pearson F, Ugarte-gil C, Alisjahbana B, De S Van, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the Implications for Patient Services. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;2(9):740–53.
  54. 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 Heal.* 2010;15(11):1300–14.
  55. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two

- epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737–46.
56. Viswanathan V, Bajaj S, Kalra S, Aggarwal S, Atreja A, Chaudhry D, et al. RSSDI clinical practice recommendations for diagnosis, prevention, and control of the diabetes mellitus-tuberculosis double burden. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2017;37(4):379–99.
  57. Ministerio de salud. *Resolucion\_Ministerial\_752-2018-MINSA.pdf.* 2018. p. 38.
  58. 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. *Trop Med Int Heal.* 2010;15(11):1289–99.
  59. Arsalan R, Sabzwari S. Isoniazid induced motor-dominant neuropathy. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(10):1131–3.
  60. Williamson B, Dooley KE, Zhang Y, Back DJ, Owen A. Induction of influx and efflux transporters and cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes by rifampin, rifabutin, and rifapentine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6366–9.
  61. Mohamed N, Maideen P, Authority DH. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Sulfonylurea Antidiabetics. *Eur J Med.* 2018;6(2).
  62. Tiina Jaakkola, Janne T. Backman, Mikko Neuvonen JL& PJN. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;61(1):70–8.
  63. Organización Mundial de la Salud. *Tuberculosis.* 2018.
  64. Rodríguez Juan. *Tuberculosis latente.* *Rev Scielo.* 2013;56(6):4.

65. Marissa M. Barron, MPH, Kate M. Shaw, PhD, Kai McKeever Bullard, PhD, Mohammed K. Ali, MBChBc, Matthew J. Magee P. Diabetes mellitus is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. 2017;32.
66. WHO. Collaborative framework for care and control of Tuberculosis and Diabetes. World Heal Organ. 2011;314(5805):2.
67. Ugarte-Gil C, AJ Moore D. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: problema aún sin resolver. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1).
68. Alkabab YM, Al-abdely HM, Heysell SK, Arabia S, Faisal K, Hospital S, et al. Diabetes-related tuberculosis in the Middle East: an urgent need for regional research Yosra. Int J Infect Dis. 2016;(Dm):64–70.
69. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Pérez-Padilla JR, Furuya MEY, Villarreal-Velarde H. Diabetes modifies the male:female ratio in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(4):354–8.
70. Marçôa R. Tuberculosis and gender – Factors influencing the risk of tuberculosis among men and women by age group. Pulmonology. 2018;24(3):199–202.
71. Leal SB, de Araújo GS, Nery JS, Santos CA de ST, de Oliveira MG, Barreto ML, et al. Clinical and epidemiological aspects of cases of tuberculosis associated with diabetes in Salvador, Bahia, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2017 May 1;50(3):408–12.
72. Hoa NB, Phuc PD, Hien NT, Hoa VQ, Thuong PH, Anh PT, et al. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Hanoi,

- Vietnam. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):1–9.
73. 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 [Internet]*. 2012 Mar 15 [cited 2020 Jan 31];54(6):818–25. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir939>
74. Aibana O, Acharya X, Huang CC, Becerra MC, Galea JT, Chiang SS, et al. Nutritional status and tuberculosis risk in adult and pediatric household contacts. *PLoS One.* 2016;11(11):1–17.
75. Song WM, Shao Y, Liu JY, Tao NN, Liu Y, Zhang QY, et al. Primary drug resistance among tuberculosis patients with diabetes mellitus: A retrospective study among 7223 cases in China. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2397–407.
76. Sharma D, Goel N, Sharma M, Walia Di, Thakare M, Khaneja R. Prevalence of diabetes mellitus and its predictors among tuberculosis patients currently on treatment. *Indian J Community Med.* 2018 Oct 1;43(4):302–6.
77. Chu KA, Hsu CH, Lin MC, Chu YH, Hung YM, Wei JCC. Association of iron deficiency anemia with tuberculosis in Taiwan: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2019;14(8):1–11.
78. Shah J, Mandavdhare HS, Sachdeva N, Prasad KK, Singh H, Dutta U, et al. HbA1c Levels at Presentation do not Impact the Clinical Presentation or Outcomes in Abdominal Tuberculosis. *Int J Mycobacteriology [Internet]*. 2019;8(3):162–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31210159>
79. Sánchez-Jiménez R, Cerón E, Bernal-Alcántara D, Castillejos-López M, Gonzalez-

Trujano E, Negrete-García MC, et al. Association between IL-15 and insulin plasmatic concentrations in patients with pulmonary tuberculosis and type 2 diabetes. ELSEVIER [Internet]. 2018;111:114–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.06.009>

## ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de Recolección de datos

Hoja de Recolección de datos					
<b>Caso</b>		<b>Control</b>			
<b>N° de Historia Clínica:</b>					
<b>Edad</b>			<b>Sexo</b>		
	<b>Rango</b>		0	Masculino	
0	18-30		1	Femenino	
1	31-60				
2	61-70				
<b>Educación</b>					
0	Ninguno		2	Secundaria	
1	Primaria		3	Superior	
<b>Tabaco</b>					
0	No		1	Si	
<b>Hemoglobina: g/dl (control: último dato; caso: el último registro antes del diagnóstico de TB)</b>					
0	<11		1	≥ 11	
<b>MEDIDAS ANTROPOMETRICAS</b>					
<b>PESO:</b>		Kg	<b>Talla:</b>		m.
<b>IMC:</b>	kg/m <sup>2</sup> (control: último dato; caso: el último registro antes del diagnóstico de TB)				
0	< 18,5		2	25 – 29,9	
1	18,5 - 24,9		3	≥ 30	

Datos de DM tipo II					
<b>Fecha de diagnóstico:</b>					
Tratamiento de DM2: Seleccionar					
0	Metformina	Glibenclamida	Inhibidores del DPP4		
1	Insulina				
HBA1C: % (control: último dato; caso: el último registro antes del diagnóstico de TB)					
0	≤7%		1	>7%	
Datos TB					
<b>Fecha de diagnóstico:</b>					
ESQUEMA					
<b>Esquema 1/Sensible:</b>					
<b>Esquema Resistente sin ser MDR:</b>					
<b>Esquema MDR:</b>					
<b>Esquema XDR.:</b>					



## Anexo 2. Revisión Estadística




### CONSTANCIA DE REVISIÓN ESTADÍSTICA DE TESIS

Yo, Janett Virginia Chávez Sosa, identificado con DNI 46629577, Licenciada en enfermería, Magíster en Gerencia en Salud, realizó la revisión de la parte estadística de la tesis **“Factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2016-2018”**, de los bachilleres **Elizabeth Georgieli Conde Palomino** identificado con DNI 73084943 y **Cesia Christell Condor Leon**, identificados con DNI 71653089.

Se expide la presente para los fines que estime conveniente.



  
Lic. Janett V. Chávez Sosa  
C.E.P. 066296  
Docente de la UPeU  
BIOESTADISTICA

Lima, 30 de enero del 2020

### Anexo 3. Revisión Lingüística

#### CONSTANCIA DE REVISIÓN LINGÜÍSTICA

Yo: Gladys Marlín Sosa Espinoza, identificada con el número de DNI 06956993, Licenciada en Educación en la especialidad de Lenguaje y Literatura con Maestría en Docencia Universitaria– Lingüística.

Directora del Centro de Educación Básica Alternativa N° 2048 José Carlos Mariátegui de la UGEL – 04, emito constancia de haber revisado la parte lingüística de la tesis FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2016 – 2018 de los estudiantes, Elizabeth Georgieli Conde Palomino y Cesia Christell Condor Leon.

  
Lic. Gladys M. Sosa Espinoza  
LINGÜÍSTICA  
Cod. Mof. N° 1006956993