

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO
PARA MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REGION LA LIBERTAD EN LOS
AÑOS 2011-2016”**

**PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR EL TITULO DE MEDICO
CIRUJANO**

AUTOR: ROJAS VELÁSQUEZ, MICHAEL JHONATTAN

ASESOR: Dr. LIBERATO SALINAS, YURI

TRUJILLO – PERÚ

2017

**“DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO
PARA MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REGION LA LIBERTAD EN LOS
AÑOS 2011-2016”**

JURADOS:

Dr. Castañeda Sabogal Alex
Presidente

Dr. Mejía Sánchez Gilmar
Secretario

Dr. Cornejo Cruz Marco
Vocal

ASESOR:

Dr. Liberato Salinas Yuri
Asesor

DEDICATORIA

A mis padres, Rosario Velásquez y César Rojas, por su apoyo incondicional y su amor, por la confianza depositada en mí, por alentarme a seguir creciendo como persona y profesional, por siempre hacer hasta lo imposible por estar conmigo en cada paso que doy y siempre estar pendiente de mí en todos los caminos que recorro.

A mis hermanos Erick y Maricielo, a quienes amo mucho y como hermano mayor dar ejemplo de que los logros se consiguen con esfuerzo y perseverancia.

A mi pareja de vida Katerin Horna, decirte que estamos logrando una meta juntos de muchas que están por venir.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis padres, pues sin ellos no sería nada, ya que siempre me alentaron a nunca rendirme.

A mi asesor, el Dr. Yuri Liberato Salinas, un maestro que se preocupa en guiarnos en este mundo de la medicina, gracias por haber sido no solo un docente sino un amigo durante mi internado, gracias por el apoyo en la realización de mi trabajo de tesis, gracias por el aliento. Mi gratitud infinita a usted, por ser un buen docente, amigo y excelente médico.

A mi pareja de vida Katerin Horna, quien estuvo a mi lado en los momentos dificultosos en la realización de éste proyecto, gracias por ayudarme en la recolección de datos, gracias por apoyarme con la elaboración de mis diapositivas, esto es un logro de ambos.

INDICE

PÁGINAS PRELIMINARES

I.	INTRODUCCION	
A.	Marco Teórico.....	8
B.	Antecedentes.....	11
C.	Justificación.....	11
D.	Problema.....	12
E.	Objetivos.....	12
F.	Hipótesis.....	13
II.	MATERIAL Y MÉTODOS	
A.	MATERIAL	
1.	Población Universo.....	13
2.	Población de Estudio.....	14
B.	MUESTRA	
1.	Unidad de Análisis.....	16
2.	Unidad de muestreo.....	16
3.	Tamaño Muestral.....	16
C.	TIPO DE ESTUDIO	
1.	Diseño Específico.....	17
2.	Variables.....	18
D.	PROCEDIMIENTO.....	22
E.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN..	23
F.	ASPECTOS ÉTICOS.....	24
III.	RESULTADOS.....	24
IV.	DISCUSIÓN.....	32
V.	CONCLUSIONES.....	36
VI.	SUGERENCIAS.....	37
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
VIII.	ANEXOS.....	43

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2011 – 2016.

Materiales y Métodos: Se llevó a cabo una investigación de tipo analítico, retrospectivo, de casos y controles; trabajándose con las historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar en 09 establecimientos de salud de la ciudad de Trujillo, seleccionadas por presentar mayor número de casos de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente. Se incluyeron a 135 pacientes los cuales fueron divididos en 2 grupos: **Casos:** 27 pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente (resistencia simultánea a Isoniacida y Rifampicina) y **Controles:** 108 pacientes con tuberculosis pulmonar sensible a Isoniacida y Rifampicina simultáneamente, buscando en ambos grupos si presentaban o no Diabetes Mellitus tipo 2 como comorbilidad.

Resultados: El promedio de edad en el grupo de casos fue de 41.8 años, mientras que en los controles fue de 38.4 años, no estadísticamente significativa. En el sexo se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$), la proporción de varones y mujeres entre los casos y controles fue a predominio femenino (63%) con un $\chi^2 = 4.68$ $p = 0.03$. Respecto al índice de masa corporal entre el grupo de casos (24.6 Kg/m^2) y controles (22.9 Kg/m^2), se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($t = 2.05$, $p = 0.049$), La proporción de diabetes mellitus tipo 2 en los casos fue de un 70% y en los controles fue de 25% con un OR: 7.13 (2.80-18.13) ($p < 0.05$) el cual es altamente significativo.

Conclusiones: La Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar la región La Libertad en los años 2011 - 2016.

Palabras clave: *Tuberculosis pulmonar multidrogorresistente, TBC MDR, tuberculosis pulmonar sensible, Diabetes Mellitus tipo 2, DM2, La Libertad*

ABSTRACT

Objective: To determine if Type 2 Diabetes Mellitus is a risk factor for multidrug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in the La Libertad region in the years 2011 - 2016.

Materials and Methods: An analytical, retrospective, case-control research was conducted; Working with the clinical records of patients with pulmonary tuberculosis in 09 hospitals in Trujillo City, selected for presenting the more cases of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. We included 135 patients, divided into 2 groups: Cases: 27 patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (Simultaneous resistance to Isoniazid and Rifampicin) and controls: 108 patients with isoniazid and Rifampicin-sensitive pulmonary tuberculosis simultaneously, looking for both groups if they presented O non-type 2 Diabetes Mellitus as comorbidity.

Results: The mean age in the group of cases was 41.8 years, while in the controls it was 38.4 years, not statistically significant. Gender was statistically significant difference ($p < 0.05$), the proportion of males and females between cases and controls was a female predominance (63%) with an $X^2 = 4.68$ $p = 0.03$. About Body Mass Index, a significant difference was observed between the two groups: cases (24.6 kg / m²) and controls (22.9 kg / m²) ($t = 2.05$, $p = 0.049$). The proportion of type 2 diabetes mellitus in the cases was 70% and in the controls was 25% with a OR: 7.13 (2.80-18.13) ($p < 0.05$) which is highly significant.

Conclusions: Type 2 Diabetes Mellitus is a risk factor for multidrug-resistance in patients with pulmonary tuberculosis in the region La Libertad in the years 2011 - 2016.

Key words: *Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR TB, sensitive pulmonary tuberculosis, Diabetes Mellitus type 2, T2DM, La Libertad*

I. INTRODUCCION

A. Marco Teórico

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad infecciosa de larga duración producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, la cual afecta principalmente al pulmón produciendo síntomas como tos y expectoración por más de 15 días; además de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de apetito, baja de peso, dolor torácico, astenia y en casos avanzados, hemoptisis. Es considerada por la Organización Mundial de la Salud como un problema sanitario importante, puesto que para el año 2014 a nivel mundial se estimó que alrededor de 9.6 millones de personas enfermaron de Tuberculosis y 1,5 millones murieron a causa de esta enfermedad. Además, se estimó también que 480 mil personas desarrollaron tuberculosis multidrogorresistente y 190 mil murieron a causa de ésta. ^{6-8, 10 12, 13, 36, 41}

A nivel mundial, el mayor porcentaje de casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar se reportaron en los países de las regiones de Asia Sudoriental - Pacífico Occidental (58%) y África (28%). En América dos tercios de los casos nuevos tuvieron lugar en los países del área andina de América del Sur. Además el 60% de los casos nuevos se concentraron en cuatro países, siendo Haití, Bolivia, Guyana y Perú los países que reportan las más altas tasas de incidencia en toda la región de las Américas y el Caribe. En el Perú, en Lima y Callao es donde concentra el 60% de casos de tuberculosis en el país. Asimismo, los casos de resistencia a fármacos han sido reportados en departamentos de la costa, Lima con el 83,1% y un 12 % en otros departamentos de la costa. ^{8-11, 14, 15, 35, 36}

Al hablar de resistencia a los fármacos antituberculosos, nos referimos a las definiciones de: a) **Tuberculosis Multidrogorresistente** (resistentes simultáneamente a isoniacida y rifampicina); b) **Tuberculosis Extensamente Resistente** (resistentes a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (Amikacina, Kanamicina o Capreomicina), de manera simultánea); c) **Tuberculosis Mono resistente** (resistentes a solamente a un fármaco antituberculoso) y d) **Tuberculosis Polirresistente** (resistentes a más de un fármaco antituberculoso sin cumplir criterio de multidrogorresistencia). El Perú padece una severa epidemia de tuberculosis multidrogorresistente, más de 15 mil casos, donde la mayor proporción de casos se encuentra en la costa peruana.^{8, 11, 14, 15, 35}

El término diabetes mellitus, derivado del griego *diabetes*, que significa evacuar gran cantidad de líquido, y *mellitus*: miel. Tiene como característica el aumento de los niveles de glucosa en sangre, signo clínico conocido como hiperglicemia. La Diabetes Mellitus es un mal frecuente en nuestros días. Esta enfermedad se subdivide en dos grupos: diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo 2, y diabetes mellitus insulino dependiente o tipo 1.^{6, 12, 18, 20}

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) los criterios diagnósticos para el año 2016 son: Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no habiendo tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas) ó Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa (La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de azúcar disuelta en agua) ó Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$ ó Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL.^{18, 20}

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 422 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes mellitus, una cifra que probablemente se duplicará en los próximos 20 años. Se estima que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes, principalmente en países de ingresos bajos y medios. Se estima que en nuestro país al menos 1 300 000 personas presentan esta enfermedad y que ocasiona 5500 defunciones cada año lo que significa que fallecen 19 personas con diabetes por cada 100 000 peruanos. Los departamentos con mayor tasa de mortalidad por diabetes son los de la costa norte y de la región amazónica (Tumbes, Piura, Madre de Dios, San Martín y Loreto).^{31, 32}

La Diabetes Mellitus tipo 2 es el tipo más frecuente causando alrededor del 90% de todos los casos de esta enfermedad, se caracteriza por ser progresiva y crónica; produciéndose citosinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6, que participan en alteraciones metabólicas (como dislipidemia, obesidad, aterosclerosis e hipertensión), daño a diferentes tejidos y alteraciones inmunológicas. Diferentes estudios concluyen que la Diabetes Mellitus es un factor de riesgo para desarrollar Tuberculosis pulmonar activa, siendo las manifestaciones clínicas y radiológicas más severas que en los pacientes no diabéticos.^{1-6, 11-19, 26, 31, 34, 37}

La razón por lo que los diabéticos son más propensos a padecer de tuberculosis pulmonar es porque presentan importantes alteraciones inmunológicas, uno de ellos es el sistema del complemento, un componente fundamental en la respuesta inflamatoria, la fagocitosis y la lisis celular, así como interferir en la expresión de receptores importantes en la fagocitosis y reconocimiento de antígenos micobacterianos: CD64 (receptor de alta afinidad del Fc de la IgG), CD206 (receptor de manosa) y el receptor de productos de glicosilación avanzada (RAGE)^{4, 12, 22-28, 37, 39, 40}

B. Antecedentes

JEON C, MURRAY M., en Estados Unidos, encontraron que la diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de tuberculosis pulmonar activa y afecta negativamente al control de la misma, condicionando recaída o resistencia a antibióticos. ¹

PÉREZ A, et al, en Estados Unidos, encontraron que pacientes hispanos con tuberculosis pulmonar y además diabetes mellitus tuvieron un riesgo 2.6 veces mayor para desarrollar resistencia a los fármacos antituberculosos. ²

JABBAR A, et al, en Pakistán, encontraron que la prevalencia de tuberculosis pulmonar en las personas con diabetes mellitus fue 10 veces mayor que en aquellos sin dicha enfermedad. Además, mencionan un estudio sobre tuberculosis multidrogorresistente en pacientes diabéticos en el que encontraron que la diabetes mellitus contribuye a la resistencia a fármacos antituberculosos. ³

FISHER-HOCH et al, en Estados Unidos, encontraron una asociación significativa entre la diabetes mellitus tipo 2 y la tuberculosis pulmonar multidrogorresistente (OR 2.1 95% CI 1.1–4.2). ⁴

DELGADO-ROSPIGLIOSI JL, et al, en Perú, concluyen que pacientes diabéticos mal controlados desarrollan tuberculosis pulmonar con una elevada tasa de recaídas, fracasos y resistencia a antibióticos. ⁵

C. Justificación

La Diabetes Mellitus tipo 2 y la Tuberculosis Pulmonar son dos grandes problemas sanitarios en nuestro país, ya que encontramos aproximadamente 1 300 000 mil pacientes con Diabetes Mellitus tipo

2 y más de 15 mil casos de Tuberculosis Pulmonar Multidrogorresistente que predominan principalmente en nuestra zona costera. Es bien sabido que las personas con diabetes mellitus tipo 2 son más propensas a ser contagiados de tuberculosis pulmonar debido al compromiso de su respuesta inmunológica, los mismos mecanismos que podrían provocar resistencia del bacilo a los fármacos antituberculosos, siendo finalmente éstos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 afectados por tuberculosis pulmonar portadores potenciales de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* más agresivos y resistentes a fármacos antituberculosos convencionales que finalmente harán más difícil la lucha contra la Tuberculosis y pondrán en manifiesto la falta de control de la diabetes en estos pacientes que finalmente los predisponen a una multidrogorresistencia y a ser un foco infeccioso para la población.

D. Problema

¿Es la Diabetes Mellitus tipo 2 un factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2011 - 2016?

E. Objetivos

1. Objetivo General

Determinar si la Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2011 – 2016

2. Objetivos Específicos

- Determinar la proporción de Diabetes Mellitus tipo 2 en los pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en la región La Libertad en los años 2011 - 2016.
- Determinar la proporción de Diabetes Mellitus tipo 2 en los pacientes con tuberculosis pulmonar sensible en la región La Libertad en los años 2011 - 2016.
- Comparar la proporción de Diabetes Mellitus tipo 2 en los pacientes con tuberculosis pulmonar con y sin multidrogorresistencia en la región La Libertad en los años 2011 - 2016.

F. Hipótesis

1. **H_i**: La Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar la región La Libertad en los años 2011 - 2016.

2. **H₀**: La Diabetes Mellitus tipo 2 no es un factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2011 - 2016.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

A. MATERIAL

1. Población Universo

Pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2011 – 2016, excluyendo

pacientes de Essalud, Fuerzas Armadas (FF.AA) y Fuerzas Policiales (FF.PP).

2. Población de Estudio

Pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y multidrogorresistente en la región La Libertad en los años 2011 – 2016

CASOS:

A. Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar por baciloscopía positiva, con cepa resistente a Isoniacida y Rifampicina simultáneamente demostrado por pruebas rápidas y/o pruebas de sensibilidad convencional.
- Historias Clínicas con Información completa.

B. Criterios de Exclusión

- Contacto con caso confirmado de Tuberculosis multidrogorresistente.
- Paciente penitenciario, residentes de albergues o en comunidades terapéuticas.
- Antecedente de tratamiento Irregular de Tuberculosis pulmonar sensible o abandono de tratamiento.
- Fracaso al tratamiento de TBC MDR.
- Contacto con paciente fallecido con TBC MDR.

- Diagnóstico de VIH – SIDA, insuficiencia renal crónica terminal o con tratamiento inmunosupresor.
- Drogadicción.
- Bajo peso o desnutrición.
- Trabajadores y estudiantes de la salud.
- Diagnóstico de Tuberculosis pulmonar extensamente resistente.

CONTROLES:

A. Criterios de Inclusión

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar por baciloscopía positiva, con cepa sensible a Isoniacida y Rifampicina simultáneamente demostrado por pruebas rápidas y/o pruebas de sensibilidad convencional.
- Historias Clínicas con Información completa.

B. Criterios de Exclusión

- Fracaso en el tratamiento con fármacos de primera línea.
- Recaída de sintomatología de tuberculosis.
- Contacto con caso confirmado de Tuberculosis multidrogorresistente.
- Paciente penitenciario, residentes de albergues o en comunidades terapéuticas.

- Antecedente de Tuberculosis Pulmonar.
- Tratamiento Irregular de Tuberculosis pulmonar o abandono de tratamiento.
- Contacto con persona que falleció por tuberculosis pulmonar MDR.
- Diagnóstico de VIH – SIDA, insuficiencia renal crónica terminal, tratamiento inmunosupresor.
- Drogadicción.
- Bajo peso o desnutrición.
- Trabajadores y estudiantes de la salud.

B. MUESTRA

1. Unidad de Análisis

Historia Clínica de paciente tuberculoso

2. Unidad de muestreo

Historia Clínica de paciente tuberculoso

3. Tamaño Muestral

Se utilizará la siguiente ecuación para calcular el tamaño muestral en un estudio de casos y controles ³³:

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

Dónde:

$Z_{1-\alpha/2}$ = 1,96 para un nivel de seguridad de un 95 %

$Z_{1-\beta}$ = 0,84 para una potencia estadística del 80 %

P_1 : es la frecuencia de la exposición entre los casos (7.8%) ⁸

P_2 : es la frecuencia de la exposición entre los controles (30%) ¹⁷

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} = 0.189$$

$c = 4$ Controles por caso

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{(4 + 1) \times .189 \times (1 - .189)} + .84 \sqrt{4 \times .078 \times (1 - .078)} + .30 \times (1 - .30)]^2}{4(.078 - .30)^2}$$

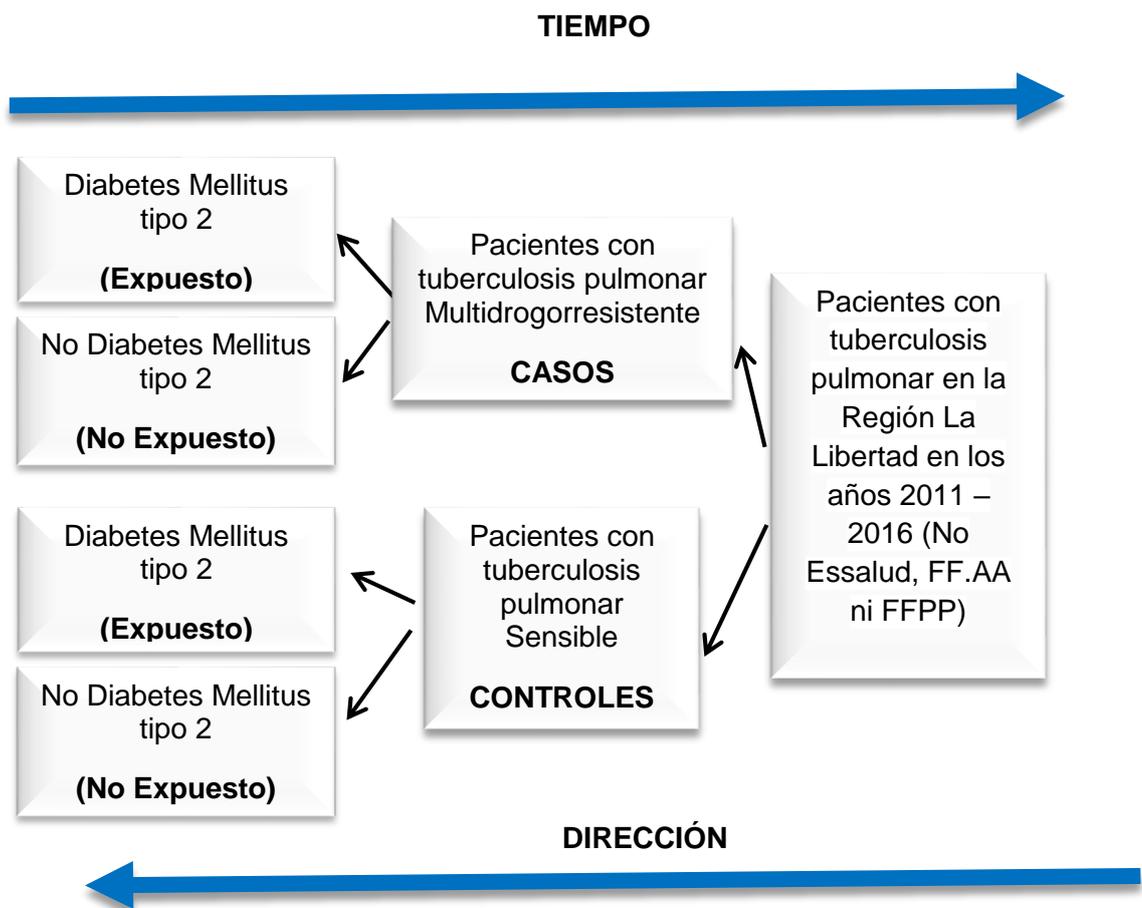
$$n = 27$$

Por lo que el número de casos será 27 y el número de controles 108

C. DISEÑO DE ESTUDIO

1. Diseño Específico

El presente estudio es de tipo analítico – retrospectivo de Casos y Controles



2. Variables

A. Definiciones Operacionales

	Variable	Tipo de Variable	Escala de Variable	Indicadores	Índice
INDEPENDIENTE	Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
DEPENDIENTE	Tuberculosis Pulmonar Multidrogorresistente	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
INTERVINIENTES	Infección VIH-SIDA	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Enfermedad Renal Crónica Terminal	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Tratamiento Inmunosupresor	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Fracaso en el tratamiento antituberculoso	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
INTERVINIENTES	Tratamiento antituberculoso Irregular	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Recaída Temprana de sintomatología de tuberculosis	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No

	Paciente privado de su libertad	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Contacto con paciente con tuberculosis MDR	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
INTERVINIENTES	Contacto con persona fallecida con tuberculosis MDR	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Paciente con drogadicción	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Paciente con bajo peso o desnutrición	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
	Pacientes estudiantes o trabajadores en centros de la salud	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No
INTERVINIENTES	Sexo	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Masculino / Femenino
	Edad	Cuantitativa	Discreta	Registro en Historia Clínica	Años
	Tiempo de enfermedad	Cuantitativa	Discreta	Registro en Historia Clínica	Meses
	Tuberculosis Pulmonar Extensamente Resistente	Cualitativa	Nominal	Registro en Historia Clínica	Si / No

B. Operacionalización de variables

- **Diabetes Mellitus tipo 2:** Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL o Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de

tolerancia a la glucosa o Hemoglobina glicosilada (A1C) \geq 6.5% o Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar \geq 200 mg/dL.

- **Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente:** Tuberculosis causada por cepas con resistencia simultánea a Isoniacida y Rifampicina demostrado por pruebas rápidas y/o pruebas de sensibilidad convencional. (Prueba MODS, Prueba Nitrato Reductasa, Sistema automatizado en medio líquido MGIT, Prueba molecular de sondas de ADN, Método de las proporciones en agar en placa (APP) para medicamentos de primera y segunda línea. Método de proporciones indirecto en medio Lowenstein - Jensen para medicamentos de primera línea.)
- **Tuberculosis Pulmonar Sensible:** Tuberculosis causada por cepas con sensibilidad simultánea a Isoniacida y Rifampicina demostrado por pruebas rápidas y/o pruebas de sensibilidad convencional. (Prueba MODS, Prueba Nitrato Reductasa, Sistema automatizado en medio líquido MGIT, Prueba molecular de sondas de ADN, Método de las proporciones en agar en placa (APP) para medicamentos de primera y segunda línea. Método de proporciones indirecto en medio Lowenstein - Jensen para medicamentos de primera línea.)
- **Infección VIH-SIDA:** Es la persona que presenta dos pruebas de tamizaje reactivas (inmunoensayo enzimático rápido o ELISA) y una prueba confirmatoria positiva (Western Blot, inmunofluorescencia indirecta, radioinmunoprecipitación (RIPA) e Inmunoblot con antígenos recombinantes.⁴³
- **Enfermedad Renal Crónica Terminal:** Paciente con la presencia de una alteración funcional renal cuyo filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73 m². Requiriendo sesiones de diálisis. Se buscará en la historia clínica si paciente se realiza diálisis.
- **Tratamiento Inmunosupresor:** Paciente que usa fármacos inmunodepresores como corticoides, ciclofosfamida, azatioprina,

micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, metotrexato, penicilamina, etanercept, alefacept, basiliximab, muromonab, daclizumab, adalimumab

- **Fracaso en el tratamiento antituberculoso: Para casos:** No se logra conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o en quien se produce reversión bacteriológica después del sexto mes. **Para controles:** Paciente que al 4º mes presenta baciloscopia y/o cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.^{11, 44}
- **Tratamiento antituberculoso Irregular:** No ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento.⁴⁴
- **Recaída de sintomatología de tuberculosis:** Recaída dentro de los siguientes 6 meses de haber sido dado de alta de un esquema con medicamentos de primera línea.⁴⁴
- **Paciente privado de su libertad:** Paciente que se encuentra o se ha encontrado recluso en establecimiento penitenciario, residentes de albergues o en comunidades terapéuticas.
- **Contacto con paciente con tuberculosis MDR:** Persona quien tiene cercanía familiar o geográfica con pacientes diagnosticados con pruebas de sensibilidad con tuberculosis multidrogorresistente o que recibió tratamiento antituberculoso por más de 1 año.
- **Contacto con persona fallecida con tuberculosis MDR:** Persona quien tiene cercanía familiar o geográfica con otros pacientes fallecidos con tuberculosis multidrogorresistente determinado por pruebas de sensibilidad o que recibieron tratamiento antituberculoso por más de 1 año.
- **Drogadicción:** Es el consumo repetido de una o varias sustancias psicoactivas, de forma periódica o continua, durante o anterior al diagnóstico de tuberculosis pulmonar. El dato se obtendrá de las historias clínicas que previamente han sido evaluados por sus respectivos médicos tratantes.

- **Paciente con bajo peso y/o desnutrición:** Paciente con tuberculosis pulmonar quien presenta un Índice de Masa Corporal menor o igual a 20 kg/m²
- **Pacientes estudiantes o trabajadores de la salud:** Pacientes con Tuberculosis Pulmonar que estudien ciencias de la salud o se encuentren trabajando o hayan trabajado en un centro de salud hasta el momento de su diagnóstico.
- **Sexo:** Características biológicas y fisiológicas que definen a un hombre y una mujer. Dato se obtendrá de la identificación de sexo masculino o femenino anotado en la historia clínica o informes estadísticos.
- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible o multidrogorresistente.
- **Tiempo de enfermedad: Para Tuberculosis Pulmonar:** Tiempo desde que se realizó el diagnóstico de la enfermedad hasta que es dado de alta. **Para Diabetes Mellitus tipo 2:** Tiempo desde que se realizó el diagnóstico de la enfermedad hasta que es diagnosticado de tuberculosis pulmonar.
- **Tuberculosis Pulmonar Extensamente Resistente:** Tuberculosis causada por cepas con resistencia a Isoniacida, Rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (Amikacina, Kanamicina o Capreomicina), de manera simultánea, determinado por pruebas de sensibilidad convencional. (Método de las proporciones en agar en placa (APP) para medicamentos de primera y segunda línea)

D. PROCEDIMIENTO

- Se enviará solicitud a la Gerencia Regional de Salud La Libertad, para obtener la estadística y distribución de los pacientes con

tuberculosis pulmonar multidrogorresistente con diabetes mellitus tipo 2 como comorbilidad en la Libertad durante los años 2011 – 2016, sin contar a los pacientes de Essalud, Fuerzas Armadas y Policiales.

- Una vez obtenido la información de los principales establecimientos de salud con mayor reporte de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente asociado con diabetes mellitus tipo 2, se procederá a enviar una solicitud de permiso para el acceso a las historias clínicas en dichos establecimientos de salud.
- Una vez autorizado el permiso, se revisará las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticados entre los años 2011 – 2016.
- Para el grupo de casos, se recopilará las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente.
- Luego se procederá a separar aquellos que presenten uno o más criterios de exclusión.
- Para el grupo control, se trabajará con las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis pulmonar con sensibilidad simultánea a Isoniacida y Rifampicina.
- Luego se procederá a separar aquellos que presenten uno o más criterios de exclusión.
- Se procederá al llenado de la tabla de recolección los datos.
- Luego los datos serán trasladados a una base de datos del SPSS v.24 para su procesamiento estadístico.
- Posteriormente se realizará la interpretación del análisis estadístico y se llevará acabo la discusión y las conclusiones del trabajo de tesis.

E. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos obtenidos se ingresarán en el programa estadístico SPSS v. 24 y se analizarán en base a la estadística descriptiva

para obtener las proporciones de pacientes expuestos en los casos y controles y la estadística inferencial aplicando la prueba Chi cuadrado y en la obtención del Odds ratio y su intervalo de confianza. El Nivel de significancia estadística utilizado para la interpretación de los resultados es $\alpha = 0,05$.

F. ASPECTOS ÉTICOS

- **Anonimato:** La identidad de los pacientes de los pacientes investigados no será revelado ni anotado en ninguna parte de éste trabajo.
- **Veracidad de los datos:** Se registrará y presentará los datos encontrados, sin ninguna alteración de los mismos.
- **inocuidad:** La investigación no causará ningún tipo de daño a los participantes.

Así mismo, la presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15 y 23)⁴⁶ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)⁴⁷.

III. RESULTADOS

Para el estudio se recolectó información de pacientes con tuberculosis pulmonar de 9 establecimientos de salud (C.S. Gran Chimú, C.S. Vista Alegre, C.S. Víctor Larco, H.D. Laredo, C.S. Winchanzas, C.S. El Bosque, C.S. Alto Trujillo, C.S. San Martín de Porres, H.D Santa Isabel) en los periodos 2011 - 2016, de los cuales se obtuvo una población total de 375 pacientes, de los cuales 50 pacientes presentaron tuberculosis pulmonar

multidrogorresistente (TBC MDR) y 325 pacientes presentaron tuberculosis pulmonar sensible (TBC Sensible). (Tabla 1)

Las características demográficas de ésta población total dejan evidenciar que el 13.3% presento TBC MDR, 22.7% presentan diabetes mellitus tipo 2 y los 3 principales factores de exclusión del estudio fueron el tratamiento irregular (30.93%), fracaso de tratamiento (13.87%) y contacto con paciente con TBC MDR (7.20%). (Tabla 1)

Al separarlos por criterios de exclusión se obtuvo una población de estudio de 135 pacientes los cuales fueron distribuidos en dos grupos; **casos:** 27 pacientes TBC MDR y **controles:** 108 pacientes con TBC Sensible. (Tabla 2)

Ambos grupos fueron homogéneos, encontrándose que el promedio de edad en las pacientes con TBC MDR fue de 41.8 años, mientras que en las pacientes con TBC Sensible fue de 38.4 años, no registrándose diferencia significativa en promedios de edad entre ambos grupos. (Tabla 4)

Se encontró una diferencia significativa en el sexo ($p < 0.05$), la proporción de varones y mujeres entre los casos y controles fue a predominio femenino (63%) $p = 0.03$. (Tabla 4)

Respecto al índice de masa corporal (IMC) entre pacientes con TBC MDR y sensible, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($t = 2.05$, $p = 0.049$), aun así ambos grupos se encuentran dentro del rango de normalidad. (Tabla 4)

La proporción de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes con TBC MDR (casos) fue de un 70% y en los pacientes con TBC Sensible (controles) fue de 25%, con un OR: 7.13 (2.80-18.13) ($p < 0.05$) (Tabla 5).

Tabla 1.

Características Demográficas de la población total

FACTORES	N = 375	
	f	%
TBC MDR	50	13.3 %
TBC Sensible	325	86.7 %
Diabetes Mellitus tipo 2	85	22.7 %
VIH-SIDA*	6	1.6 %
Fracaso de Tratamiento*	52	13.87 %
Tratamiento Irregular*	116	30.93 %
Recaída Temprana*	17	4.53 %
Paciente Privado de su Libertad*	5	1.33 %
Contacto con paciente TBC MDR*	27	7.20 %
Contacto con fallecido con TBC MDR*	7	1.87 %
Drogadicción*	12	3.20 %
Estudiante o Trabajador de la Salud*	6	1.6 %

*Pacientes Excluidos del Estudio.

Las características demográficas de ésta población total dejan evidenciar que el 13.3% presento TBC MDR, 22.7% presentan diabetes mellitus tipo 2 y los 3 principales factores de exclusión del estudio fueron el tratamiento irregular (30.93%), fracaso de tratamiento (13.87%) y contacto con paciente con TBC MDR (7.20%).

Tabla 2.

Distribución de los casos y controles de la Población de Estudio por Centros de salud y año

Establecimiento de Salud	AÑO	CASOS	CONTROLES	TOTAL
C.S. Gran Chimú	2011	1	2	3
	2012	0	1	1
	2013	0	1	1
	2014	1	1	2
	2015	1	2	3
	2016	0	2	2
SUBTOTAL		3	9	12
C.S. Vista Alegre	2011	0	2	2
	2012	0	2	2
	2013	1	2	3
	2014	1	3	4
	2015	0	2	2
	2016	0	2	2
SUBTOTAL		2	13	15
C.S. Víctor Larco	2011	0	1	1
	2012	0	2	2
	2013	1	2	3
	2014	1	1	2
	2015	0	2	2
	2016	0	2	2
SUBTOTAL		2	10	12
H.D. Laredo	2011	1	3	4
	2012	1	3	4
	2013	1	2	3
	2014	0	3	3
	2015	1	2	3
	2016	1	3	4
SUBTOTAL		5	16	19
C.S. Winchanzao	2011	0	1	1
	2012	1	2	3
	2013	1	3	4
	2014	0	2	2
	2015	1	2	3
	2016	0	2	2
SUBTOTAL		3	12	15
C.S. El Bosque	2011	1	2	3
	2012	1	2	3
	2013	0	2	2
	2014	0	2	2
	2015	1	1	2
	2016	0	1	1
SUBTOTAL		3	10	13
C.S. Alto Trujillo	2011	0	2	2
	2012	1	2	3
	2013	1	2	3
	2014	1	2	3

	2015	0	2	2
	2016	1	2	3
SUBTOTAL		4	12	16
C.S. San Martín de Porres	2011	1	2	3
	2012	0	2	2
	2013	0	3	3
	2014	1	2	3
	2015	1	3	4
	2016	1	2	3
SUBTOTAL		4	14	18
H.D Santa Isabel	2011	0	2	2
	2012	1	2	3
	2013	0	2	2
	2014	0	2	2
	2015	0	2	2
	2016	0	2	2
SUBTOTAL		1	12	13
TOTAL		27	108	135

Tabla 3.

Distribución de los casos y controles de la Población de Estudio por años

AÑO	CASOS	CONTROLES
2011	4	17
2012	5	18
2013	5	19
2014	5	18
2015	5	18
2016	3	18
TOTAL	27	108

Tabla 4.

Características de la muestra.

FACTORES	Categoría	Tuberculosis Pulmonar				Prueba	
		MDR		Sensible		Estadístico	p
Sexo	Varones	10	37%	65	60%	$\chi^2=4.68$.030*
	Mujeres	17	63%	43	40%		
Edad		41.8 (10.6)		38.4 (13.7)		t=1.39	.169
Tiempo de enfermedad DM2 (en meses)		35.4 (23.4)		36.0 (22.2)		t=-.093	.926
IMC (Kg/m²)		24.6 (3.77)		22.9 (2.70)		t=2.05	.049*

*DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

En la Tabla 3 se muestra una diferencia significativa ($p<.05$) en la proporción de varones y mujeres entre los casos y controles de la Población de Estudio a predominio femenino, asimismo una diferencia significativa ($p<.05$) en el IMC entre pacientes con TBC MDR y sensible con mayor IMC en el grupo de casos.

Tabla 5.

Proporción de Diabetes Mellitus tipo 2 en los pacientes con tuberculosis pulmonar con y sin multidrogorresistencia en la región La Libertad en los años 2011 - 2016.

Diabetes Mellitus tipo 2	TBC Pulmonar				Total		Odds Ratio e IC95%			Chi Cuadrado	
	MDR		Sensible				OR	Li	Ls	X ²	p
	f	%	f	%	f	%					
Si	19	70	27	25	46	34	7.13	2.80	18.13	19.79	.000**
No	8	30	81	75	89	66					
Total	27	100	108	100	135	100					

En la Tabla 5 se aprecia que la Diabetes mellitus tipo 2 está presente en un 70% de pacientes con TBC MDR y en un 25% de los pacientes con TBC sensible. Se evidencia un Odds Ratio altamente significativo de 7.13 con un intervalo de confianza al 95% de 2.8 a 18.13.

IV. DISCUSIÓN

La Tuberculosis Pulmonar y la Diabetes Mellitus tipo 2 son dos patologías que actualmente han cobrado gran importancia por ubicarse dentro de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo y en nuestro país. Asimismo, hay evidencia que la asociación entre ambas condiciona al paciente con tuberculosis a presentar manifestaciones clínicas y radiológicas más severas que en los pacientes no diabéticos, y asociarse con casos de Tuberculosis Pulmonar Multidrogorresistente (TBC MDR), los cuales están en aumento en nuestro país en los últimos 18 años.¹¹

En esta investigación se trabajó con pacientes con tuberculosis pulmonar sensible (controles) y multidrogorresistente (casos) que presentan o no diabetes mellitus tipo 2, excluyendo el resto de factores de riesgo para multidrogorresistencia mencionados en la Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis del Ministerio de Salud del Perú (año 2013)⁴⁵, las cuales representan las variables intervinientes en éste estudio.

En esta población de estudio se observan los promedios de edad sin diferencias significativas entre los pacientes de ambos grupos de estudio (Casos: 41.8 años, Controles 38.4 años), esta tendencia denota uniformidad en la muestra, lo que representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos; siendo estos hallazgos concordantes con el promedio de edad de las personas afectadas por tuberculosis en nuestro país, el cual es 35 años con un rango entre 21 y 48 años⁸, rango entre el cual se encuentra la media de edad de ambos grupos estudiados. Además, las investigaciones de **Goldhaber-Fiebert, et col.**²⁹, encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas en el grupo etario en hispanoamericanos a diferencia de otros países

como en Europa, África o Asia. Otros estudios en nuestro País realizado por **Julio Chen V, et al.**¹³, en Lambayeque y por **Rodríguez Hidalgo, et al.**¹¹, en La Libertad, no encontraron significancia estadística en cuanto al promedio de edad. Finalmente, **Jeon C, Murray M.**¹, muestran un grupo de edad de entre 30 – 39 años entre los que se desarrolla más frecuentemente la asociación tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus tipo 2, con un RR: 9.98 (6.84, 14.5) $p=0.014$ coincidiendo con la media de edad de nuestro grupo control que fue de 38.4 años.

En cuanto al sexo, respecto a la tuberculosis pulmonar sensible, en nuestro país la razón hombre/mujer es de 2 casos en hombres por cada caso en mujeres, además que los varones también representan la mayor proporción de población afectada por tuberculosis multidrogorresistente hasta el año 2015.⁸ Así mismo en nuestro grupo control encontramos que el sexo masculino representa el 60% concordando con dichas estadísticas, sin embargo en nuestro grupo de casos las mujeres representan el 63%, esto puede deberse a que las mujeres representan la mayor proporción en la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en todas las edades como también en el rango de 30 – 39 años de edad como se evidencia en la investigación de **Willy Ramos, et al.**⁴⁷, en Perú. Además, en el grupo de los casos la mayoría de excluidos para nuestro trabajo fueron varones debido a que son los que más presentan otros factores de riesgo como irregularidad en el tratamiento, enfermedad renal crónica, VIH - SIDA, antecedente de privativa de libertad y uso de sustancias ilícitas. Por lo que finalmente en nuestra investigación se muestra una diferencia significativa ($p<.05$) en la proporción de varones y mujeres entre los casos y controles a predominio femenino, difiriendo la investigación de **Rodríguez Hidalgo, et al.**¹¹ el cual no encuentra diferencia significativa.

Referente al índice de masa corporal (IMC), **Goldhaber-Fiebert, et col.**²⁹ encuentran un IMC entre 25-30 en pacientes con diabetes mellitus 2 con tuberculosis pulmonar con un OR = 1.26 (0.99–1.62) IC= 95%, pero no encontraron diferencia significativa con un IMC entre 20 – 25 en dicho estudio, el cual es el rango de IMC en el que se encuentran ambos grupos de ésta investigación, con el grupo de casos con un IMC: 24.6 kg/m² y el grupo control con un IMC: 22.9 kg/m² encontrándose una diferencia significativa (p<.05) en el IMC entre pacientes con TBC MDR y sensible, lo que nos puede sugerir una relación entre el aumento del IMC y la tuberculosis pulmonar.

Respecto al tiempo de enfermedad de la Diabetes Mellitus tipo 2, en el estudio de **Jabbar A, et al**³, en Pakistán, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 entre 2 a 5 años de duración, representan el 15% de los que presentan tuberculosis pulmonar, periodo de duración de diabetes mellitus encontrado en nuestro estudio; pero los pacientes con más de 10 años de ser diabético que representan 51% de los que presentan tuberculosis pulmonar según este estudio. **Delgado-Rospigliosi JL, et al**⁵, en Perú, encontraron una duración de 7,1 y de 5,6 años de la diabetes en pacientes con tuberculosis MDR y no-MDR respectivamente, siendo el tiempo promedio de enfermedad diabética previo al desarrollo de TBC fue de 4.2 ± 4 años. Similar al tiempo de enfermedad diabética encontrado en nuestro estudio, el cual fue de 3 años sin haber diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de casos y el grupo de controles.

En cuanto a los factores de riesgo para TBC MDR, que constituyeron los criterios de exclusión de ésta investigación, observamos que el principal fue tener un contacto con otro paciente MDR y llevar un tratamiento antituberculoso irregular, coincidiendo con los trabajos realizados por **Mirtha Soto C., et al.**⁸ y **Rodríguez Hidalgo, et al.**¹¹

Finalmente, en la tabla 5, mediante estadística analítica se evidencia que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo elevado para

tuberculosis pulmonar multidrogorresistente expresado con un odds ratio altamente significativo de 7.13 (2.8 a 18.13) IC = 95% ($p < 0.01$); valor similar al encontrado en la investigación de **Rodríguez Hidalgo, et al.**¹¹ quien también encuentra a la diabetes mellitus tipo 2 como un importante factor de riesgo con OR 8.5 ($p < 0.01$).

V. CONCLUSIONES

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo elevado para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar la región La Libertad en los años 2011 - 2016.

VI. SUGERENCIAS

- El Ministerio de Salud, Gerencias Regionales y Establecimientos de Salud deberían promocionar información sobre el mayor riesgo que tienen los pacientes diabéticos a contraer ésta enfermedad y concientizar e incentivar a dicha población a acudir a sus establecimientos de salud sobre todo por sintomatología respiratoria para poder identificar y tratar a tiempo la enfermedad antes de convertirse dicha población en foco infeccioso de cepas resistentes.
- Priorizar el control de glicemias en pacientes diabéticos con tuberculosis pulmonar puesto que no solo beneficiará al paciente, sino que disminuirá la dispersión del agente infeccioso y de las cepas resistentes a antibióticos.
- Se debería realizar seguimientos frecuentes a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 dados de alta de Tuberculosis Pulmonar, sobre todo a pacientes de la tercera edad, mediante baciloscopías, debido al alto riesgo de reactivar la enfermedad y/o generar cepas resistentes a antibióticos.
- Debería realizarse investigaciones de tipo prospectivo que ayuden a diferenciar si la diabetes mellitus tipo 2 activa una tuberculosis pulmonar latente o predispone realmente a una tuberculosis pulmonar primaria.
- Deberían realizarse estudios enfocados en el índice de masa corporal como factor de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente, ya que en nuestro estudio se evidencio que el grupo de casos presentaba mayor IMC respecto a los controles.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jeon C, Murray M. Diabetes mellitus. Increases the risk of active tuberculosis; a Sistematic Review of 13 Observational Studies. Plos medicine. 2008; 5(7): 1091 - 1101
2. Pérez A, Shelton H, Restrepo B. Association Between Tuberculosis And Diabetes In The Mexican Border And Non-Border Regions Of Texas. The American Journal of Tropical Medicine And Hygiene. 2006; 74(4): 604-11.
3. Jabbar A, Hussain S, Khan A. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult pakistani patients with co-existing diabetes mellitus. Eastern Mediterranean Health Journal. 2006; 12(5): 522-7.
4. Susan P. Fisher-Hoch, MD, et al, Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. Scand J Infect Dis. 2010. 40: (11-12): 888 – 893.
5. Delgado-Rospigliosi JL, Seclen-Santisteban SN, Herencia EG. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Revista médica Herediana. 2006; 17(3): 132-40.
6. Álvarez Herrera T, Placeres Hernández JF. Tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus. Presentación de dos casos. Rev Méd Electrón. 2016; 38 (3): 417 - 423.
7. Álvares Sintes R. Tuberculosis pulmonar. En: Ana Oliva, Tania Sánchez, Juan Valdez editores. Medicina General Integral.: Principales afecciones en los contextos familiar y social Vol. IV 3ra ed. Editorial Ciencias Médicas, 2014. p. 1092-8.
8. Mirtha Soto C., Ana Chávez P. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2015. Ministerio de Salud - Dirección General de Epidemiología. Feb. 2016. p. 13 - 55
9. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas, Washintong DC. 2014. p. 3 - 28

10. B. Diarra, A. Diallo, et al. Tuberculosis and Diabetes in Bamako, Mali prevalence, clinical and epidemiological features of the association. *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie* 2014, Tome 2. p. 24 - 32
11. Rodríguez Hidalgo, Luís Alejandro. Factores De Riesgo Para Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente en la región La Libertad, Perú. *Sciéndo* 2012, 15(2): 1 – 7.
12. Yolanda González-Hernández, Eduardo Sada Díaz, et al. Asociación De Tuberculosis Y Diabetes Mellitus: Mecanismos Inmunológicos Involucrados En La Susceptibilidad. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2009. 22 (1): 48-55
13. Julio Chen V, et al. Factores asociados a Multidrogoresistencia en pacientes con Tuberculosis en el Departamento de Lambayeque. *Rev. cuerpo méd. HNAAA*, 2013. 6(2): 1 - 4.
14. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: A short update to the 2009 report*. Switzerland 2009. p: 4 - 6
15. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. Switzerland 2015. Edition 20. p: 8 - 88
16. Carlos Alberto Aguilar-Salinas. Diabetes y Tuberculosis: En el Laberinto Del Subdesarrollo. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (1): 82-84
17. Yuri Arnold, Manuel Licea, Lizet Castelo. Diabetes mellitus y tuberculosis. *Rev. Peru. epidemiol.* 2012. 16 (2): 82 - 84
18. Asociación Americana de Diabetes. Resumen, Clasificación Y Diagnóstico de la Diabetes. *ADA* 2016. 2(Supl Extr 2):1-3
19. Blanca I. Restrepoa, Larry S. Schlesinger. Impact Of Diabetes On The Natural History Of Tuberculosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106(2): 191–199
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education.* 2016; 39 (Suppl. 1): S13–S22

21. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch C. The Role Of Diabetes Mellitus In The Higher Prevalence Of Tuberculosis Among Hispanics. *American Journal Of Public Health*. 1997;87(4):574-9
22. Dyck R, Klomp H, Marciniuk D, Tan L, Stangm, Ward H, Et Al. The Relationship Between Diabetes And Tuberculosis In Saskatchewan: Comparison Of Registered Indians And Other Saskatchewan People. *Canadian Journal Of Public Health*. 2007;98(1):55-9
23. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan E, Maya-Purwa A, Ahmad Y, Ottenhoff t, et al. The Effect Of Type 2 Diabetes Mellitus On The Presentation And Treatment Response Of Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(4):428-35.
24. Maâlej S, Belhaoui N, Bourguiba M, Mahouachi R, Chtourou A, Taktak S, et al. La tuberculose pulmonaire provoque un déséquilibre du diabète. *La presse médicale*. 2009;38(1):20-4.
25. Baker M, Harries A, Jeon C, Hart J, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC MEDICINE*. 2011; 9(81): 1 – 15.
26. Stevenson C, Forouhi N, Roglic G, Williams B, Lauer J, Dye C, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *Bmc public health*. 2007;7: 234 - 41.
27. Ponce-De-León A, García-García Md Mde L, García-Sancho MC, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 2004; 27: 1584-1590
28. Dutt J, Dabhi LA. Study Of Pneumonia In Diabetic Patients. *Int J Med Sci Public Health* 2014;3: 974-976
29. Goldhaber-Fiebert J, Jeon C, Cohen T, Murray Mb. Diabetes Mellitus And Tuberculosis In Countries With High Tuberculosis Burdens: Individual Risks And Social Determinants. *International Journal Of Epidemiology*. 2011; 40(2): 417-28.
30. Roglice G, Unwin N. Mortality Attributable To Diabetes: Estimates For The Year 2010. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2012; 87(1): 15-9.

31. Willy Ramos Muñoz. La diabetes mellitus como tema central del Día Mundial de la Salud 2016. Boletín Epidemiológico del Perú Volumen 25 – Semana epidemiológica N° 15, Pág. 297 – 298.
32. Who.int. WHO Media Center. Diabetes. [Actualizado: Noviembre 2016; Citado: 08/03/17] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
33. Pértegas Díaz S., Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. Cad Aten Primaria 2002; 9: 148-150.
34. Amare et al. Smear positive pulmonary tuberculosis among diabetic patients at the Dessie referral hospital, Northeast Ethiopia. Infectious Diseases of Poverty 2013; 2(6): 1 – 8.
35. Oswaldo Jave. Ana Gúezmes y Manuel Vargas Editores. La Tuberculosis Multirresistente en el Perú. Foro Salud 2003. ISBN 9972-9696-7-3
36. Knut Lönnroth, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010; 375: 1814–29.
37. Nissapatorn V., et al. Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. Southeast Asian Journal Trop Med Public Health. 2005; 36 (4): 213 – 220.
38. Reguant, M., Martínez-Olmo, F. Operacionalización de conceptos/variables. Barcelona: Diposit Digital de la UB, 2014
39. Faurholt-Jepsen D, et al. Diabetes is associated with lower tuberculosis antigen-specific interferon gamma release in Tanzanian tuberculosis patients and non-tuberculosis controls. *Scand J Infect Dis.* 2014; 46(5):384–91. [PubMed: 24621055]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365548.2014.885657?scroll=top&needAccess=true>

40. Kumar N, Nutman T, Babu S. Expansion of pathogen-specific Th1 and Th17 cells in pulmonary tuberculosis with coincident type 2 diabetes mellitus. *JID* 2013; 208: 739 - 48.
41. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis: Guía Práctica Clínica (GPC) Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2015.
42. José Antonio Lamotte Castillo. Infección por VIH/sida en el mundo actual. *MEDISAN* 2014;18(7):117 – 138.
43. Juan C Flores, et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones *Rev Méd Chile* 2009; 137: 137-177.
44. Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica De Salud Para La Atención Integral De Las Personas Afectadas Por Tuberculosis. 2013
45. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18^a, 29^a, 35^a, 41^a, 52^a y 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008
46. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011
47. Willy Ramos, et al. Resultados de la vigilancia epidemiológica de Diabetes Mellitus en Hospitales Notificantes del Perú, 2012. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014; 31(1):9-15.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

CENTRO DE SALUD:

AÑO:

SEXO	Femenino ()	Masculino ()
EDAD	() AÑOS	
TUBERCULOSIS PULMONAR	Sensible ()	MDR ()
TIEMPO ENFERMEDAD TBC	() MESES	
DIABETES MELLITUS 2	SI ()	NO ()
TIEMPO ENFERMEDAD DM2	() MESES	
VIH – SIDA	SI ()	NO ()
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	SI ()	NO ()
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	SI ()	NO ()
FRACASO DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO	SI ()	NO ()
TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO IRREGULAR	SI ()	NO ()
RECAIDA TEMPRANA DE SINTOMATOLOGIA TUBERCULOSA	SI ()	NO ()
PACIENTE PRIVADO DE SU LIBERTAD	SI ()	NO ()
CONTACTO CON PACIENTE TBC MDR	SI ()	NO ()
CONTACTO CON FALLECIDO CON TBC MDR	SI ()	NO ()
DROGADICCIÓN	SI ()	NO ()
INDICE DE MASA CORPORAL	Menor a 20 kg/m ² (valor)	Mayor a 20 kg/m ² (valor)
ESTUDIANTE O TRABAJADOR DE LA SALUD	SI ()	NO ()

TBC MDR

DM 2 SI ()

DM 2 NO ()

TBC SENSIBLE

DM 2 SI ()

DM 2 NO ()

ANEXO N° 2

SOLICITA ACCESO A DATOS ESTADISTICOS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE

Trujillo, 10 de Abril de 2017

Señor:

Dr. Victor Alvarado Cáceres

Gerente Regional de Salud – La Libertad

Yo, **Michael Jhonattan Rojas Velásquez**, identificado con DNI: **70675877**, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, identificado con ID: **000076919**, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, me encuentro realizando un proyecto de Tesis titulado: **“Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2015-2016”**, el cual fue aprobado por la universidad para ser ejecutado; por lo que me dirijo a su digno cargo para solicitar permiso para acceder a datos estadísticos del número de pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente asociado a diabetes mellitus tipo 2 como comorbilidad durante los años mencionados.

Por lo expuesto ruego a usted, tenga a bien acceder a mi solicitud.



Atentamente,

[Signature]
Michael Jhonattan Rojas Velásquez

DNI: 70675877

Adjunto: Copia de Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis

ANEXO N° 3

SOLICITA ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR

Trujillo, 25 de Abril de 2017

Dr. DIRECTOR DEL HOSPITAL DISTRITAL SANTA ISABEL

Yo, **Michael Jhonattan Rojas Velásquez**, identificado con DNI: **70675877**, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, identificado con ID: **000076919**, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, me encuentro realizando un proyecto de Tesis titulado: **“Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2015-2016”**, el cual fue aprobado por la universidad para ser ejecutado; por lo que me dirijo a su digno cargo para solicitar permiso para acceder a las historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar en busca de comorbilidades y resistencia a fármacos antituberculosos, respetando la confidencialidad de los mismos.

Por lo expuesto ruego a usted, tenga a bien acceder a mi solicitud.

Atentamente,




Michael Jhonattan Rojas Velásquez

DNI: 70675877

Adjunto: Copia de Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis, DNI, Ficha de Recolección de Datos

ANEXO N° 5

SOLICITA ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR

Trujillo, 02 de Mayo de 2017

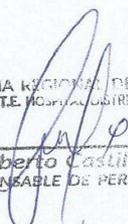
Dr. DIRECTOR DEL HOSPITAL DISTRITAL DE LAREDO

Yo, **Michael Jhonattan Rojas Velásquez**, identificado con DNI: **70675877**, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, identificado con ID: **000076919**, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, me encuentro realizando un proyecto de Tesis titulado: **“Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2015-2016”**, el cual fue aprobado por la universidad para ser ejecutado; por lo que me dirijo a su digno cargo para solicitar permiso para acceder a las historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar en busca de comorbilidades y resistencia a fármacos antituberculosos, respetando la confidencialidad de los mismos.

Por lo expuesto ruego a usted, tenga a bien acceder a mi solicitud.

Atentamente,

GERENCIA REGIONAL DE SALUD
UTES N° 6 - T.E. HOSPITAL DISTRITAL LAREDO

Luis Alberto Castillo Polo
RESPONSABLE DE PERSONAL

Recibido
03/05/17


Michael Jhonattan Rojas Velásquez

DNI: 70675877

**Adjunto: Copia de Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis, DNI,
Ficha de Recolección de Datos**

ANEXO N° 6

SOLICITA ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR

Trujillo, 25 de Abril de 2017

Dr. DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD SAN MARTIN DE PORRES

Yo, **Michael Jhonattan Rojas Velásquez**, identificado con DNI: **70675877**, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, identificado con ID: **000076919**, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, me encuentro realizando un proyecto de Tesis titulado: "**Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2015-2016**", el cual fue aprobado por la universidad para ser ejecutado; por lo que me dirijo a su digno cargo para solicitar permiso para acceder a las historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar en busca de comorbilidades y resistencia a fármacos antituberculosos, respetando la confidencialidad de los mismos.

Por lo expuesto ruego a usted, tenga a bien acceder a mi solicitud.

Atentamente,




Michael Jhonattan Rojas Velásquez

DNI: 70675877

Adjunto: Copia de Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis, DNI, Ficha de Recolección de Datos

ANEXO N° 7

SOLICITA ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR

CENTRO DE SALUD "VICTOR LARCO"

RECIBIDO

Trujillo... 27/04/17

Hora... 10.00 am.

Firma... 

Dr. DIRECTOR DEL CENTRO DE SALUD VICTOR LARCO

Trujillo, 27 de Abril de 2017

Yo, **Michael Jhonattan Rojas Velásquez**, identificado con DNI: **70675877**, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, identificado con ID: **000076919**, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, me encuentro realizando un proyecto de Tesis titulado: "**Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2015-2016**", el cual fue aprobado por la universidad para ser ejecutado; por lo que me dirijo a su digno cargo para solicitar permiso para acceder a las historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar en busca de comorbilidades y resistencia a fármacos antituberculosos, respetando la confidencialidad de los mismos.

Por lo expuesto ruego a usted, tenga a bien acceder a mi solicitud.

Atentamente,

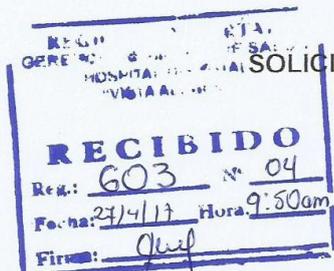


Michael Jhonattan Rojas Velásquez

DNI: 70675877

Adjunto: Copia de Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis, DNI, Ficha de Recolección de Datos

ANEXO N° 8



SOLICITA ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR

Trujillo, 27 de Abril de 2017

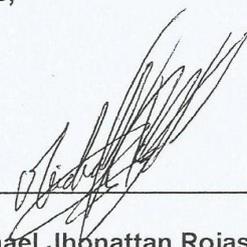
Dr. DIRECTOR DEL HOSPITAL DISTRITAL VISTA ALEGRE

Yo, **Michael Jhonattan Rojas Velásquez**, identificado con DNI: **70675877**, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, identificado con ID: **000076919**, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, me encuentro realizando un proyecto de Tesis titulado: **“Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogoresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región La Libertad en los años 2015-2016”**, el cual fue aprobado por la universidad para ser ejecutado; por lo que me dirijo a su digno cargo para solicitar permiso para acceder a las historias clínicas de pacientes con tuberculosis pulmonar en busca de comorbilidades y resistencia a fármacos antituberculosos, respetando la confidencialidad de los mismos.

Por lo expuesto ruego a usted, tenga a bien acceder a mi solicitud.

Atentamente,



Michael Jhonattan Rojas Velásquez

DNI: 70675877

Adjunto: Copia de Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis, DNI, Ficha de Recolección de Datos

ANEXO N° 9



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 04 de abril del 2017

RESOLUCION N° 0915-2017-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) ROJAS VELASQUEZ MICHAEL JHONATTAN alumno (a) de la Escuela Profesional de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado "DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA MULTIDROGORESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REGION LA LIBERTAD EN LOS AÑOS 2015 - 2016", para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) ROJAS VELASQUEZ MICHAEL JHONATTAN ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° 0173-2017-CI-FMEHU-UPAO;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento Docente y de Grados y Títulos, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

- Primero.- AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado "DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA MULTIDROGORESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REGION LA LIBERTAD EN LOS AÑOS 2015 - 2016", presentado por el (la) alumno (a) ROJAS VELASQUEZ MICHAEL JHONATTAN en el registro de Proyectos con el N° 2430 por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha 04,04,17 manteniendo la vigencia de registro hasta el 04,04,19.
- Tercero.- NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) LIBERATO SALINAS YURI
- Cuarto.- DERIVAR** al Señor Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Ramel Ulloa Deza
Dr. RAMEL ULLOA DEZA
Decano



Diana Jacqueline Salinas Gamboa
Dra. DIANA JACQUELINE SALINAS GAMBOA
Secretaria Académica

c.c. Facultad de Medicina Humana
Escuela de Medicina Humana
Asesor(a)
Interesado(a)
Expediente
Archivo

ANEXO N° 10



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 13 de junio del 2017

RESOLUCIÓN N° 1219-2017-FMEHU-UPAO

VISTOS, y;

CONSIDERANDO:

Que, por Resolución N° 0915-2017-FMEHU-UPAO se autorizó la inscripción del Proyecto de tesis intitulado "DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REGION LA LIBERTAD EN LOS AÑOS 2015 - 2016", presentado por el (la) alumno (a) MICHAEL JHONATTAN ROJAS VELASQUEZ, registrándolo en el Registro de Proyectos con el número N°2430 (dos mil cuatrocientos treinta);

Que, mediante documento de fecha 13 de junio del 2017, el (la) referido (a) alumno (a) solicitó la autorización para la modificación del mencionado proyecto de tesis, proponiendo el siguiente título "DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REGION LA LIBERTAD EN LOS AÑOS 2011 - 2016";

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este Despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- DISPONER la rectificación de la Resolución N° 0915-2017-FMEHU-UPAO en lo referente al título del Proyecto de Tesis, debiendo quedar como "DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA MULTIDROGORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REGION LA LIBERTAD EN LOS AÑOS 2011 - 2016", presentado por el alumno (a) MICHAEL JHONATTAN ROJAS VELASQUEZ, quedando subsistente todo lo demás.

Segundo.- PONER en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



[Signature]
Dña. DIANA JACQUELINE SALINAS GAMBOA
Secretaria Académica