



**FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”**

DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES DEL  
PROGRAMA DE TBC DEL HOSPITAL DE HUAYCÁN

**Línea de investigación:**

**Salud pública**

Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano

**Autora:**

Ponce de León Padilla, Elizabeth Sara

**Asesor:**

Azañero Haro, Johan Alexander  
(ORCID: 0000-0003-3385-1891)

**Jurado:**

Molocho Arango, Luis Alberto  
Marín Portocarrero, Julio Guillermo  
Cartolin Espinoza, Wilfredo Jesús

**Lima - Perú**

**2022**

**Referencia:**

Ponce, E. (2022). *Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <https://hdl.handle.net/20.500.13084/6284>



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**VRIN** | VICERRECTORADO  
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”

DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS  
PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE  
TBC DEL HOSPITAL DE HUAYCÁN

**Línea de investigación:**

**Salud Pública**

Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**Autora:**

Ponce de León Padilla, Elizabeth Sara

**Asesor:**

Azañero Haro, Johan Alexander  
(ORCID: 0000-0003-3385-1891)

**Jurado:**

Molocho Arango, Luis Alberto  
Marín Portocarrero, Julio Guillermo  
Cartolin Espinoza, Wilfredo Jesús

Lima – Perú

2022

## **DEDICATORIA**

A Dios, quien por su bondad y gran amor me permite concluir mi carrera. A mi papá Mario por inculcarme la disciplina de estudiar, motivarme a seguir esta hermosa profesión y brindarme siempre su apoyo durante mi etapa universitaria. A mi mamá Graciela por todo el amor, comprensión y confianza en mí. A mis hermanos Mario A. y Grace por su cariño y constante aliento para lograr mis objetivos trazados. A mi querida alma mater UNFV y a los docentes que contribuyeron en mi formación profesional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi sincera gratitud:

A mi padre Dios, por ser la fortaleza de mi vida y darme la sabiduría para alcanzar mis objetivos.

A mi asesor, el Dr. Johan Alexander Azañero Haro, por brindarme su apoyo, orientación, compartir sus conocimientos y direccionar la presente tesis con gran paciencia y profesionalismo.

Al personal de la unidad de docencia e investigación y al Dr. Juan Carlos Llontop Otero, encargado del Programa de Control de Tuberculosis (PCT), junto a su equipo de trabajo; por las facilidades brindadas para el desarrollo de la presente investigación en el Hospital de Huaycán.

A mi persona especial, Israel Ochoa, por ser un gran apoyo y soporte en todo el proceso de la elaboración de la tesis.

**ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b>	VI
<b>ABSTRACT</b>	VII
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
1.1. Descripción y formulación del problema	1
1.2. Antecedentes	4
1.2.1. Antecedentes internacionales	4
1.2.2. Antecedentes nacionales	7
1.2.3. Objetivo general:	10
1.2.4. Objetivos específicos:	10
1.3. Justificación	10
1.4. Hipótesis	11
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	13
2.1. Bases teóricas	13
2.1.1. Tuberculosis pulmonar	13
2.1.2. Tuberculosis multidrogorresistente	17
2.1.3. Diabetes mellitus tipo 2	23
2.1.4. Diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis multidrogorresistente.	25
<b>III. MÉTODO</b>	27
3.1. Tipo de investigación	27
3.2. Ámbito temporal y espacial	28
3.3. Variables	28

3.3.1. Definición conceptual de las variables	29
3.4. Población y muestra	32
3.5. Instrumentos	34
3.6. Procedimientos	35
3.7. Análisis de datos	35
3.8. Consideraciones éticas	36
<b>IV. RESULTADOS</b>	37
<b>V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	41
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	50
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	51
<b>VIII. REFERENCIAS</b>	52
<b>IX. ANEXOS</b>	66

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar a la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) como factor de riesgo asociado a la tuberculosis pulmonar multidrogorresistente (TB MDR) en pacientes del programa de prevención y control de tuberculosis (PCT) del Hospital de Huaycán en el periodo 2015 al 2021. **Método:** Se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles, apareado en edad y género, donde se incorporó 66 pacientes con TB MDR (casos) y 198 pacientes con tuberculosis pulmonar sensible (controles), la información se obtuvo del libro de registro y de las historias clínicas del PCT. En el análisis bivariado se utilizó la prueba de Chi cuadrado y la medición del Odds Ratio (OR) y para el análisis multivariado, se utilizó la regresión logística múltiple. **Resultados:** La DM tipo 2 en los casos fue de 9.1% y del 4% en los controles, no hallándose diferencias significativas al obtenerse un OR: 2.48 (Intervalo de confianza [IC] 95%: 0.68 - 8.47). Sin embargo, la DM tipo 2 al ser ajustado por las variables: contacto con persona con TB MDR, antecedente de fracaso al tratamiento, antecedente de tratamiento irregular y/o abandono, antecedente de consumo de alcohol y de drogas ilícitas; resultó estadísticamente significativo, mejorando el OR a 3,40 (IC 95%: 1.01 - 11.49; p= 0,01). **Conclusión:** La DM tipo 2 se asocia a mayor riesgo para TB MDR en el Hospital de Huaycán.

*Palabras clave:* tuberculosis pulmonar, diabetes mellitus tipo 2, tuberculosis resistente a múltiples medicamentos, factores de riesgo (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

**Objective:** To identify type 2 diabetes mellitus (T2DM) as a risk factor associated with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) in patients of the tuberculosis control program (TCP) of the Huaycán Hospital in the period 2015 to 2021. **Method:** An observational, analytical, case-control study was conducted, matched in age and gender, where 66 patients with MDR TB (cases) and 198 patients with sensitive pulmonary tuberculosis (controls) were included, the information was obtained from the record book and the TCP medical records. In the bivariate analysis, the Chi square test and the measurement of the Odds Ratio (OR) were used and for the multivariate analysis, multiple logistic regression was used. **Results:** The T2DM in the cases was 9.1% and 4% in the controls, with no significant differences when obtaining an OR: 2.48 (95% CI: 0.68 - 8.47). However, in the multivariate analysis, T2DM when adjusted for the variables: Contact with a person with MDR-TB, history of treatment failure, history of irregular treatment or abandonment, history of alcohol and illicit drug use; was statistically significant, improving the OR to 3.40 (95% CI: 1.01 - 11.49;  $p=0.01$ ). **Conclusion:** T2DM is associated with an increased risk for MDR-TB in the Hospital of Huaycán.

*Key words:* tuberculosis pulmonary, diabetes mellitus type 2, tuberculosis, multidrug-resistant, risk factors (source: MESH NLM).

## I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) representa una crisis global que afecta la salubridad pública, puesto que las opciones terapéuticas de segunda línea, necesarias para el tratamiento de la TB MDR, tienen algunas limitaciones y son de larga duración; además, los fármacos son costosos y potencialmente tóxicos (OMS, 2021a). La Región de las Américas concentra 90% de todos los casos estimados de tuberculosis resistente a la rifampicina o a rifampicina/isoniacida; siendo Perú y Haití, los países con las tasas más elevadas (OPS, 2021).

Diversos estudios han planteado la posibilidad de mayor resistencia a los fármacos antituberculosos en pacientes con diabetes mellitus (DM) (Antonio-Arques et al., 2021).

Las personas con DM tipo 2 tienen mayor riesgo de padecer muchas enfermedades infecciosas debido a la disfunción inmunológica producto de la hiperglicemia. (Ayelign et al., 2019). La alteración en las respuestas inmunológicas que predisponen a la tuberculosis en las personas con diabetes mellitus también puede conferir una mayor probabilidad de enfermedad grave de tuberculosis y una respuesta deficiente al tratamiento de la misma (Antonio-Arques et al., 2021).

Por lo tanto, identificar si la DM tipo 2 es un factor asociado al desarrollo de la TB MDR en nuestro medio, nos ayudará a fortalecer actividades de promoción y prevención de la diabetes, mediante la realización de cribados precoces y oportuno, en pacientes con tuberculosis; asimismo, implementar estrategias que contribuyan al seguimiento y un mejor control en aquellos pacientes que presenten la comorbilidad TB-DM tipo 2.

### 1.1. Descripción y formulación del problema

En la actualidad la tuberculosis pulmonar (TB o TBC) constituye una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo (Organización Mundial de la Salud [OMS],

2021c). En el año 2020, la OMS estimó una incidencia mundial de aproximadamente 9,9 millones; 3% de la carga mundial corresponde a la región de las Américas, mientras que Perú y Brasil concentraron poco más de la mitad de todos los casos (Organización Panamericana de Salud [OPS], 2021).

La tuberculosis multidrogorresistente se define por la resistencia farmacológica a dos medicamentos antituberculosos de primera línea: isoniazida y rifampicina. Esta forma de resistencia representa una crisis global que afecta la salubridad pública y ocasiona una amenaza contra la seguridad sanitaria, puesto que las opciones terapéuticas de segunda línea tienen algunas limitaciones y son de larga duración con fármacos costosos y potencialmente tóxicos (OMS, 2021c).

En el 2020, la OMS ha estimado una incidencia de 132 222 casos de tuberculosis resistente a la rifampicina (TB RR) o a rifampicina/isoniacida (TB MDR), de los cuales 10 países de la Región de las Américas concentran 90% de todos los casos estimados, siendo Perú el país con la tasa más alta de TB RR y TB MDR (OPS, 2021).

Existen diversos factores para el desarrollo de TB MDR; sin embargo, se ha identificado que: el historial de tratamiento previo antituberculoso y el mal cumplimiento terapéutico son los más frecuentes (Farías-Curtidor et al., 2016; Higueta-Gutiérrez et al., 2018; Rumende, 2018).

En el Perú, se han identificado adicionalmente otros factores: el fracaso al esquema de primera línea, contacto con TB resistente, recaída ante cualquier esquema antituberculoso, comorbilidad previa (infección por VIH, diabetes mellitus y otros). Asimismo, las personas reclusas, residentes de albergues, trabajadores y estudiantes de salud se encuentran en mayor riesgo para TB MDR (Resolución N°752, 2018).

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado en países de ingresos bajos y medianos, áreas que también tienen una alta incidencia en tuberculosis. (Ugarte-Gil et al., 2020) A nivel mundial, se calcula que alrededor de 537 millones de adultos viven con diabetes y se prevé que esta cifra aumente para 2030 en 643 millones (International Diabetes Federation [IDF], 2021). Asimismo, en el Perú se ha reportado una prevalencia de DM tipo 2 de 4,9%, siendo predominante en la región Costa (Instituto Nacional de Estadística e Informática [INEI], 2022).

El aumento de la prevalencia de DM tipo 2 amenaza el control global de la TB que se encontraría disminuyendo (Ugarte-Gil et al., 2020). Se calcula que cerca de 370 000 nuevos casos de tuberculosis en el mundo fueron atribuibles a la diabetes en el 2020 (OMS, 2021b), mientras que en el 2019 el porcentaje de comorbilidad de TB-DM en el Perú, fue un 9,9%; porcentaje superior al de la coinfección TB-VIH (Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis [MINSA.DGIESP. DPCTB], 2021).

En relación a la prevalencia de DM tipo 2, la OMS (2021b) señala que:

“Se asocia con un riesgo doble o triple de enfermedad de TB, un riesgo doble de muerte durante el tratamiento de la TB, un riesgo cuatro veces mayor de recaída de la TB después de completar el tratamiento y un riesgo doble de tuberculosis multirresistente (TB MDR)” (párr. 2).

La DM tipo 2 se ha asociado como un factor de riesgo para la tuberculosis; no obstante, la asociación entre la diabetes mellitus y la tuberculosis MDR ha sido poco explorada con resultados diferentes (Pradipta et al., 2018).

Algunos estudios reportan la no asociación entre la DM tipo 2 y la TB MDR (Huang et al., 2020; Rojas, N., 2021) mientras que otros, encontraron que el riesgo de TB MDR aumentó

en pacientes diabéticos (Tegegne et al., 2018; Rojas, M., 2017). Asimismo, se describe que la DM tipo 2 aumentaría el riesgo en la conversión tardía del esputo y en el fracaso terapéutico (Saktiawati y Subronto, 2018).

Debido a que la TB MDR constituye un problema *in crescendo* de salud pública en nuestro país, y a la luz de los resultados de las investigaciones de TB MDR y DM tipo 2, dicha asociación todavía sigue siendo incierta, por lo que hace relevante la realización de la presente investigación.

Así mismo, debido al alto costo económico del tratamiento y alto riesgo de transmisión de la TB MDR en nuestro país, es de suma importancia definir el papel de la diabetes mellitus tipo 2 como factor para la TB MDR.

Es preocupante saber que existen escasos estudios de esta problemática en general en nuestro país. En consecuencia, el presente estudio toma este enfoque y valora la importancia de determinar si la DM tipo 2 es un factor asociado para el desarrollo de la TB MDR en un hospital ubicado en una de las zonas de Lima metropolitana con más alta prevalencia en TB y TB MDR, como es Lima Este.

## **Formulación del problema**

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán?

## **1.2. Antecedentes de la investigación**

### ***1.2.1. Antecedentes internacionales***

El estudio de Huang Dong et al. (2020) tuvo como objetivo determinar el impacto de la diabetes mellitus en la resistencia a los medicamentos en pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de todos los estudios

potencialmente relacionados que se publicaron desde el 1 de enero de 1966 hasta el 1 de julio de 2019 en cuatro bases de datos: PubMed, EMBSE, Cochrane Library y Web of Science, y se aplicó el riesgo relativo para evaluar la asociación de la diabetes con la farmacorresistencia. Concluyendo que, en pacientes con tuberculosis de nuevo diagnóstico, la diabetes se asocia a resistencia a la isoniazida. Sin embargo, no hubo un impacto significativo de la diabetes en la resistencia a la rifampicina o multidrogorresistente (MDR).

Song et al. (2020) exploraron la asociación entre la diabetes mellitus y la resistencia a los medicamentos en pacientes con tuberculosis previamente tratados. Realizaron un estudio observacional que involucró a 1791 pacientes tratados con TB-sin DM y 93 pacientes tratados con TB-DM en Shandong, China, de 2004 a 2017. Reportaron que los pacientes con TB-DM que se han vuelto a tratar tienen una tasa más alta de resistencia a los fármacos antituberculosos que los pacientes con TB-sin DM (34,41 % frente a 25,00 %,  $p < 0,01$ ). La diabetes se asoció significativamente con cualquier tuberculosis resistente a los medicamentos (razón de probabilidades (OR): 1,56, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,01-2,43), tuberculosis multidrogorresistente, resistencia relacionada con isoniazida, resistencia relacionada con rifampicina, resistencia a isoniazida + rifampicina, cualquier resistencia a isoniazida + estreptomicina, y cualquier resistencia a rifampicina + isoniazida.

Tegegne et al. (2018) realizaron un metanálisis sobre la asociación de diabetes mellitus (DM) y tuberculosis multidrogorresistente (MDR TB). La búsqueda se realizó en PubMed, Excerpta Medica Database (EMBASE), Web of Science, Organización Mundial de la Salud (OMS) y la base de datos de la Biblioteca de Salud Global para todos los estudios publicados en inglés hasta julio de 2018 y que informaran la asociación de DM y TB MDR entre pacientes con tuberculosis. Este estudio incluyó a 24 estudios observacionales de 15 países diferentes y reveló que la DM tiene una asociación significativa con la TB MDR (OR = 1,97, IC 95% = 1,58–2,45,  $p = 0,031$ ). La asociación positiva significativa se mantuvo independientemente del

nivel de ingresos del país, el tipo de DM, cómo se diagnosticó la TB o la DM y el diseño de los estudios primarios. Los resultados sugieren que la DM puede aumentar significativamente las posibilidades de desarrollar TB-MDR.

Saktiawati y Subronto (2018) evaluaron la influencia de la DM en el desarrollo de TB MDR. Realizaron una cohorte retrospectiva en 356 pacientes con tuberculosis en las clínicas pulmonares provinciales y el hospital Sardjito, Yogyakarta, Indonesia, entre 2010 y 2014. Se encontró que, de 356 pacientes con TB, 23 pacientes tenían el binomio TB-DM, mientras que 333 pacientes no padecían DM tipo 2. Los pacientes con TB-DM presentaron un riesgo 6,8 veces mayor de desarrollar TB MDR. Las personas con TB-DM tenían una probabilidad 4,4 veces mayor de tener un frotis de esputo positivo al segundo mes de tratamiento, lo que indica un retraso en la resolución de la infección tuberculosa. Concluyeron que hubo una correlación significativa entre la diabetes mellitus y el desarrollo de TB-MDR.

Baghaei et al. (2016) determinaron el impacto de la diabetes mellitus (DM) en la resistencia a los medicamentos antituberculosos en los nuevos casos de tuberculosis (TB). Realizaron un estudio de casos y controles en todos los pacientes adultos con TB pulmonar recién diagnosticada. Se incluyeron 62 pacientes TB con DM como casos y 64 pacientes TB sin DM como controles, que fueron hospitalizados desde mayo de 2013 hasta octubre de 2013 en Irán. Se obtuvo como resultados que los casos de TB con DM tenían más probabilidades de ser mayores (59 años frente a 43 años;  $P=0,001$ ). Dos pacientes con TB-DM tenían TB MDR (3,2 %) en comparación con ningún caso de TB MDR en el grupo de control, y más casos de TB-DM tenían aislados resistentes a al menos un fármaco (12,9 % frente a 10,9 %). DM, edad < 40 años y antecedente de contacto TB permaneció significativamente asociado con cualquier resistencia a los medicamentos en el análisis multivariado. Concluyendo que los nuevos pacientes con TB y DM tienen un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos antituberculosos.

Gómez-Gómez et al. (2015) analizaron los factores de riesgo asociados con el desarrollo de TB MDR, con énfasis en Diabetes Mellitus (DM). Realizaron un estudio de casos y controles que involucró como casos a todos los pacientes con TB MDR pulmonar diagnosticados en el estado de San Luis Potosí (SLP), México entre 1998 y 2013 (36 casos) evaluados en una clínica y comité estatal de tuberculosis farmacorresistente y 139 controles de todos los casos de tuberculosis pulmonar no multirresistente (TB no MDR) identificados entre 2003 y 2008. Como resultados se identificó que la edad, el género, la desnutrición, ser un trabajador de la salud, el estado de VIH/SIDA y el abuso de drogas no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con TB MDR y sin TB MDR. Las diferencias significativas entre los pacientes con TB MDR y sin TB MDR fueron DM (47,2 frente a 28,1%;  $p = 0,028$ ); tratamientos antituberculosos previos (3 frente a 0, respectivamente;  $p < 0,001$ ), y duración del primer tratamiento antituberculoso (8 frente a 6 meses, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Concluyeron que la TB MDR y la DM están asociadas en el 47,2% de los casos de TB-MDR de este estudio.

### ***1.2.2. Antecedentes nacionales***

Rojas (2021) evaluó la asociación de DM tipo 2 como un factor de riesgo para TB MDR en Perú. Realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo tipo casos y controles, de los pacientes registrados en la base de datos del ESSALUD – Perú, periodo 2013 a 2017. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la DM2 y TB MDR ( $OR = 1,0$ ;  $IC95\% = 0,8 - 1,3$ ;  $p = 0,85$ ). La mediana de la edad fue de 33 años y de 42 años para los casos y controles respectivamente. En el análisis multivariado se determinó que la edad resultó ser un factor protector para TB MDR, y como factores de riesgo: contacto con paciente TB MDR ( $OR = 17,2$ ;  $IC95\% = 10,6 - 27,9$ ;  $p = 0,00$ ), tratamiento antituberculoso irregular ( $OR =$

8,6; IC95% 7,0 – 10,5;  $p= 0,00$ ) y zona de vivienda urbana (OR= 2,3; IC95% 1,4 – 3,9;  $p= 0,00$ ). Concluyó que la DM tipo 2 no es un factor de riesgo para TB MDR.

Bravo-Gutiérrez y Salinas-Salas (2018) identificaron los principales factores de riesgo asociados a la TB MDR en pacientes que acuden al Hospital II Vitarte EsSalud en el periodo 2010 – 2016. Realizaron un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles. Incluyeron 164 pacientes con TB, de los cuales 41 fueron casos (TB MDR) y 123 controles (TB sensible). Determinaron que el antecedente de contacto con un paciente con TB MDR, antecedente previo de tuberculosis curada, antecedente de abandono terapéutico, tiempo de enfermedad, antecedente de diabetes mellitus y el antecedente de consumo de alcohol y drogas fueron factores de riesgo para el desarrollo de TB MDR.

Rojas (2017) determinó si la DM tipo 2 es un factor de riesgo para TB MDR en La Libertad - Perú, en los años 2011 – 2016. Realizó un estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles; mediante revisión de historias clínicas de pacientes con TB en 09 establecimientos de salud de la ciudad de Trujillo. Incluyó a 135 pacientes, como casos: 27 pacientes con TB MDR y controles: 108 pacientes con TB sensible, buscando en ambos grupos si presentaban o no DM como comorbilidad. Se identificó que la edad promedio fue de 41,8 años para los casos, mientras que 38,4 años en los controles, no estadísticamente significativa. La proporción de varones y mujeres entre los casos y controles fue a predominio femenino (63%), encontrándose una diferencia significativa ( $p<0.05$ ). En relación al índice de masa corporal, se determinó que en el grupo de los casos fueron 24.6 Kg/m<sup>2</sup>; mientras que, 22.9 Kg/m<sup>2</sup> en los controles, encontrándose una diferencia significativa entre ambos grupos ( $t=2.05$ ,  $p= 0.049$ ). Se encontró que la DM tipo 2 en los casos fue de un 70%; mientras que, en los controles fue de 25% con un OR: 7.13 (2.80-18.13) ( $p<0.05$ ) encontrándose altamente significativo. Concluyó que la DM tipo 2 es un factor de riesgo para la multidrogorresistencia en pacientes con TB.

El estudio de Chávez (2017) determinó si la DM es un factor de riesgo asociado a TB MDR en pacientes adultos. Periodo 2004 - 2014. El estudio de casos y controles, realizado en Trujillo-La Libertad, involucraron a 73 pacientes con diagnóstico de TB MDR en el grupo de casos y 219 pacientes con diagnóstico de TB sensible en el grupo control. La información fue obtenida de las historias clínicas que fueron registradas posteriormente en la ficha de recolección de datos. Se encontró que no existe asociación entre la DM y la TB MDR; así mismo se obtuvo un  $OR = 0.519$  (IC: 0.173-1.560) por lo que determina que la DM no es factor de riesgo para TB MDR.

Crispín et al. (2012) establecieron los factores de riesgo asociados a TB MDR en establecimientos de salud - Lima Este, durante los años 2006 a 2008. Realizaron un estudio observacional, descriptivo, analítico de casos y controles. Incluyeron 126 casos (TB MDR) y 126 controles (TB sensible), que cumplieron los criterios de selección. Se encontró que el 85,7% de los controles y el 15% de los casos fueron nuevos al tratamiento; mientras que, el 36% casos resultaron que fracasaron al tratamiento anterior con esquemas uno o dos, y un 22% de los casos tuvieron antecedente de contacto con pacientes TB MDR. El antecedente personal de TB ( $OR = 28$ ; IC: 21,1 – 34,9,  $p < 0,005$ ), antecedente familiar de TB ( $OR = 1.68$ ; IC: 1,65 – 2,09,  $p < 0,05$ ), tener familiar fallecido por TB ( $OR = 4,03$ ; IC: 3,04 – 5,02,  $p < 0,005$ ), el fracaso a tratamiento anterior con esquemas uno o dos ( $p < 0,01$ ), el infrapeso ( $OR = 4,95$ ; IC: 3,73 – 6,17,  $p < 0,005$ ) y la condición de nuevo, fueron los factores asociados a la TB MDR. El abandono terapéutico, la diabetes mellitus y el asma bronquial, no estuvieron relacionados con la TB MDR.

### **1.3. Objetivos**

#### ***1.3.1. Objetivo general:***

Identificar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.

#### ***1.3.2. Objetivos específicos:***

- a) Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán.
- b) Comparar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán.
- c) Analizar otros factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.
- d) Determinar la frecuencia de diabetes mellitus no controlada en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán.

### **1.4. Justificación**

La DM tipo 2 y la TB MDR son problemas prioritarios de salud pública en nuestro país, debido a que sus incidencias están en constante aumento. En el 2020, 24,296 casos de tuberculosis fueron reportados en el Perú, de los cuales 1174 fueron pacientes con tuberculosis MDR; objetivándose que la mayor concentración de los casos de TB MDR (75.4%) se ubicaron en Lima y Callao (MINSA. DGIESP. DPCTB, 2021). Por otro lado, según el INEI (2022), en

el 2021 el 4.9% de la población mayor de 15 años tiene DM tipo 2; encontrándose un mayor porcentaje en la Costa (5.8%). Existe evidencia de que la DM tipo 2 es un factor de riesgo para el desarrollo de TB (Magee et al., 2013). En un estudio tipo cohorte retrospectivo basado en un análisis secundario de la base de datos del Sistema de Información Gerencial de Tuberculosis (SIGTB) del Perú, se evidenció que la DM tipo 2 es la comorbilidad más frecuente en pacientes con TB (Ugarte-Gil et al., 2020). Diversos estudios han planteado la posibilidad de mayor resistencia a los fármacos antituberculosos en pacientes con DM. Liu et al. (2017) reporta en su metaanálisis, que la DM tipo 2 aumenta un riesgo de TB MDR (OR = 1,71; IC 95% = 1,32 - 2,22). Asimismo, Tegegne et al. (2018) reveló una asociación significativa entre la DM tipo 2 y el desarrollo de TB MDR (OR = 1,97; IC 95 % = 1,58-2,45). A nivel de Lima Este, el estudio de Bravo-Gutiérrez y Salinas-Salas (2018) identificó el antecedente de DM tipo 2 como un principal factor de riesgo asociado a TB MDR (OR = 6,54; IC 95% = 0,88 – 73,92). Por lo tanto, resulta importante identificar si la DM tipo 2 es un factor para TB MDR en nuestro medio, con la finalidad de realizar un cribado precoz y oportuno de la diabetes en pacientes con TB; asimismo, implementar estrategias que contribuyan al seguimiento y un mejor control en aquellos pacientes que presenten la comorbilidad TB-DM.

En Perú, existen pocos estudios que han analizado la asociación DM tipo 2 - TB MDR; considerando que no se ha identificado estudios similares en la población que acude al programa de Prevención y Control de Tuberculosis (PCT) del Hospital de Huaycán, motivo por el cual se planteó la realización de la presente investigación.

### **1.5. Hipótesis**

- Hipótesis alterna: La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.

- Hipótesis nula: La diabetes mellitus tipo 2 no es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Bases teóricas

#### 2.1.1. *Tuberculosis pulmonar*

**2.2.1.1. Definición.** La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, curable y prevenible causada por *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria que afecta principalmente a los pulmones (OMS, 2021c).

*M.tuberculosis* es un bacilo ácido alcohol-resistente, intracelular, no formador de esporas, inmóvil y aerobio estricto. Forma parte del grupo de organismos clasificados como el complejo *M. tuberculosis* (otros como *M. africanum*, *M. bovis* y *M. microti*). Este organismo tiene la característica única de presentar un alto contenido de lípidos en la pared celular, lo cual contribuye a sus diversas propiedades como resistencia a diversos antibióticos, dificultad para identificarlo mediante las tinciones de Gram y su capacidad para sobrevivir en condiciones extremas: la acidez o alcalinidad extrema, el bajo nivel de oxígeno tisular y la supervivencia intracelular. (Adigun y Singh, 2022)

El mecanismo más habitual de transmisión ocurre de persona a persona a través de la vía aerógena. La infección se produce por inhalación de gotitas en suspensión (gotas de Flügge), en cuyo interior se encierran partículas infecciosas (bacilos de *M. tuberculosis*), producidas por el enfermo al toser, hablar o estornudar. (OMS, 2021c)

La tos crónica, hemoptisis, pérdida de peso, febrícula y diaforesis a predominio nocturnos son los hallazgos físicos más comunes en la tuberculosis pulmonar activa (Adigun y Singh, 2022).

**2.2.1.2. Epidemiología.** A nivel mundial se estima que aproximadamente 9,9 millones enfermaron de tuberculosis en el año 2020, equivalente a 127 casos por 100 000

habitantes. Por otro lado, se ha reportado que la incidencia de la tuberculosis está en disminución -aproximadamente el 2% anual-, teniendo una reducción acumulada de 11% entre 2015 y 2020, solo un poco más de la mitad de la meta del 2020 de la Estrategia fin de la TB. Se calcula que en el 2020 el número global de muertes fue de 1,3 millones entre personas VIH negativas y de 214 000 entre las personas con VIH positivo. (OMS, 2021a)

A nivel mundial, la tuberculosis sigue siendo la decimotercera causa de mortalidad y la patología infecciosa con mayor tasa de mortalidad por debajo del COVID-19 y sobre el VIH/Sida (OMS, 2021c).

Son aproximadamente 30 países con alta carga de TB que representaron el 86% de todos los casos incidentes de TB a nivel mundial en el 2020 y 8 de estos países representaron dos tercios del total a nivel mundial: India (26 %), China (8,5 %), Indonesia (8,4 %), Filipinas (6,0 %), Pakistán (5,8 %), Nigeria (4,6 %), Bangladesh (3,6 %) y Sudáfrica (3,3 %). (OMS, 2021a)

La OMS estimó que el número de casos nuevos y recaídas de tuberculosis en la Región de las Américas aumentó entre 2018 y 2019: de 282 000 a 290 000 casos y además señala que esta cifra corresponde al 3% de la carga mundial. En 2019, 12 países representaron el 88.1% de los casos de TB en las Américas. Tres países concentraron poco más de la mitad; encabeza esta lista Brasil (33,1%) seguida de Perú (13,4%) y México (10,3%). (OPS, 2021)

Con base a la sala situacional de TB del Perú la tasa de incidencia de tuberculosis a nivel nacional disminuyó entre 2019 y 2020: de 88.8% a 65.7%. Asimismo, se comunicó una reducción del total de casos de tuberculosis en el 2020 respecto al 2019 de 32 970 a 24 581 casos. Por otro lado, a nivel de Lima Metropolitana la tasa de morbilidad y de incidencia fue de 87.3% y 76.8% respectivamente (Dirección de Prevención y Control de tuberculosis

[DPCTB], 2020). En lo referente a lo mencionado, el MINSA. DGIESP. DPCTB (2021) señala que:

Estos resultados no pueden considerarse como efecto directo de la gestión realizada, ya que la caída tan rápida de los indicadores epidemiológicos no es usual de observar en condiciones del programa. Se puede explicar el comportamiento de estas tasas por la pandemia mundial de la COVID-19, que ocasionó la crisis sanitaria y la redirección de los recursos para enfrentar esa enfermedad. (p.21)

**2.2.1.3. Patogenia.** Al producirse la inhalación de *M. tuberculosis*, las partículas infecciosas llegan hasta los alvéolos donde desencadenan una serie de respuestas en el tejido pulmonar, esto se conoce como primoinfección tuberculosa o tuberculosis primaria. En la primera fase, se produce la alveolitis exudativa, dada por los macrófagos que fagocitan a las bacterias y si la invasión no es masiva, muchas veces no pasan de esta etapa. Si la invasión es masiva, la infección se propaga por la vía linfática intrapulmonar hasta los ganglios regionales paratraqueales o mediastínicos ocasionando el llamado complejo de Ghon. Entre la semana 2 a 10 posterior a la infección, se desencadena una respuesta inmunológica celular activada por los antígenos de la membrana y del citoplasma de las micobacterias. Los macrófagos identifican y procesan dichos antígenos y los enfrenta a los linfocitos T CD4 para que estimulen, mediante liberación de linfocinas (interleucina-4, interleucina-6, factor alfa necrótico tumoral y especialmente interferón gamma), la transformación de un gran número de macrófagos altamente especializadas en la lucha contra dichos bacilos (las células epiteliales y las gigantes de Langhans). Los linfocitos activadores de los macrófagos, las células epitelioideas y las gigantes se sitúan circundantemente para intentar destruir a las micobacterias intrusas ocasionando al granuloma tuberculoso que posteriormente se reblandecerá en su interior y ocasionará una necrosis caseosa. Es frecuente que, este sistema defensivo controla la infección y una vez cumplido el objetivo se reabsorbe dejando una pequeña cicatriz fibrosa que, termina

calcificándose. Existe una minoría de personas que desarrollarían una enfermedad activa después de la primera exposición. Tales casos se conocen como tuberculosis progresiva primaria, la cual se observa en niños, personas desnutridas, inmunocomprometidas y en aquellas que usan corticoides por un plazo largo. La mayoría de las personas con tuberculosis activa lo hacen después de un largo período de latencia (habitualmente, varios años después de la primoinfección inicial), esto se conoce como tuberculosis secundaria. Una proporción menor de personas que desarrollan tuberculosis secundaria lo hacen después de infectarse por segunda vez (reinfección). Por otro lado, lo más común es la reinfección endógena por bacilos latentes capaces de resistir ocultas en el interior de algunas células, o en pequeños focos de caseum en condiciones metabólicas adversas en un equilibrio con las defensas orgánicas, que se rompe tras muchos años por alteraciones, transitorias o persistentes, de la inmunidad. (Caminero-Luna, 2016; Lozano, 2002)

**2.2.1.4. Diagnóstico.** El diagnóstico de la infección tuberculosa se realiza mediante en la prueba de la tuberculina (PPD o Mantoux) y las detecciones del interferón gamma (IGRA). Para diagnosticar la enfermedad tuberculosa es necesario la sospecha clínica, el uso de la radiología y sobre todo las pruebas microbiológicas dentro de las cuales se encuentran los exámenes microscópicos, cultivos y métodos moleculares rápidos (PCR), los cuales darán el diagnóstico de certeza. (Caminero-Luna, 2016)

El uso de pruebas rápidas de diagnóstico molecular con Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y Truenat son recomendadas por la OMS como prueba diagnóstica inicial en todas las personas con clínica de tuberculosis por su alta precisión diagnóstica y detección precoz de la TB sensible y la farmacorresistente (OMS, 2021c).

**2.2.1.5. Tratamiento.** Existen diversos casos de TB según su sensibilidad a medicamentos antituberculosos y el esquema de tratamiento diferirá según esta sensibilidad o resistencia.

Así, una TB sensible a los fármacos de primera línea debería recibir, según el Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas (MINSA. DGSP, 2013), 4 medicamentos que se encuentran dentro de la clasificación de medicamentos de primera línea: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Los dos primeros (H y R) a lo largo de los 6 meses de tratamiento; y los dos segundos (Z y E) sólo durante los 2 primeros meses.

Por el contrario, la TB resistente a fármacos continúa siendo un desafío, puesto que requerirá de un tratamiento más prolongado con medicamentos de segunda línea, menos efectivos y más tóxicos que los medicamentos usados para tratar la tuberculosis sensible.

Son 5 categorías las que utiliza la OMS (2021c) para clasificar los casos de tuberculosis resistente a los medicamentos: TB resistente a la isoniazida, TB resistente a la rifampicina (TB-RR), TB MDR; TB pre resistente a los medicamentos (pre-TB-XDR) y TB-XDR. La TB pre-XDR se define como la resistencia a la rifampicina y a cualquier fluoroquinolona mientras que la TB-XDR es la TB que es resistente a la rifampicina, más cualquier fluoroquinolona, más al menos uno de los medicamentos bedaquilina y linezolid.

### **2.1.2. Tuberculosis multidrogorresistente**

**2.2.2.1. Definición.** La tuberculosis resistente a los medicamentos continúa siendo una amenaza para la salubridad pública. La resistencia a la isoniazida y la rifampicina, los fármacos de primera línea más eficaces, es un problema preocupante; la resistencia a ambos fármacos se define como TB MDR (OMS, 2021a).

**2.2.2.2. Epidemiología.** A nivel mundial, en 2020, se detectaron 132 222 casos de MDR/RR-TB y 25 681 casos de pre-XDR-TB o XDR-TB, para un total combinado de 157 903. Esta fue una gran caída (del 22 %) del total de 201 997 personas detectadas con TB resistente a los medicamentos en 2019. Durante más de 10 años, la proporción de personas diagnosticadas con TB por primera vez que tenían TB-RR/MDR se ha mantenido en alrededor del 3% al 4% y para las personas tratadas previamente por TB se ha mantenido en alrededor 18-21%. Las proporciones más altas (>50% en casos previamente tratados) se encuentran en países de la ex Unión Soviética. (OMS, 2021a)

En el 2019, se estimó que 3,7% de los pacientes con tuberculosis de las Américas presentaban resistencia a la rifampicina o multidrogorresistencia y que 10 países de la región concentran 90% de todos los casos estimados de TB-RR/MDR. Los más afectados son Perú y Brasil, con 28% y 24% de todos los casos estimados. Las tasas más elevadas de TB-RR/MDR las notifican Perú y Haití. Solo el 87% inició tratamiento en el 2019, del total de casos notificados de TB-RR/MDR y se describe que la mayoría de estos pacientes no fueron manejados con tratamientos acortados totalmente orales, los cuales son más seguros, eficaces y recomendados por la OMS. (OPS, 2021)

Con base en la sala situacional de TB del Perú, se comunicó una reducción del total de casos de TB MDR en el 2020 respecto al 2019 de: 1464 a 1205 casos (DPCTB, 2020).

**2.2.2.3. Mecanismo de resistencia.** El mecanismo de la resistencia farmacológica puede ser causado por factores genéticos, los relacionados a la terapéutica previa y a otros factores como las comorbilidades. A nivel genético, se cree que la mutación cromosómica espontánea que ocurre en *M. tuberculosis* a tasas predecibles es el principal evento subyacente que confiere resistencia a los medicamentos antituberculosos. (Rumende, 2018)

Otros mecanismos que utiliza el *M. tuberculosis* para generar resistencia son: mecanismos de barrera que impiden el ingreso del fármaco al interior de la célula y enzimas que inactivan los fármacos a nivel intracelular. Los mecanismos no son excluyentes y algunas poblaciones de micobacterias pueden combinar ambos mecanismos en la generación de la resistencia farmacológica (Acevedo et al., 2013).

La Isoniacida (INH) debe su resistencia en un 90% de los casos a mutaciones en los genes *katG* y/o *inhA*. Para ser transformado en su forma activa, este medicamento debe ser activado por la enzima catalasa peroxidasa, la cual es codificada por el gen *katG*. Por lo tanto, deleciones o mutaciones en este gen confieren resistencia a este antibiótico. Respecto al gen *inhA*, este codifica a la enzima enoil ACP reductasa, que está relacionada con la síntesis del ácido micólico, parte indispensable de la pared bacteriana del bacilo. Así, tras la activación por la catalasa, la forma activa de la isoniazida se acoplará a la proteína codificada por *inhA*, lo que impediría la formación óptima de la pared bacteriana. En cuanto a la rifampicina (RIF), uno de los agentes antituberculosos más potente, se ha descrito que actúa inhibiendo la ARN polimerasa bacteriana, enzima cuya subunidad  $\beta$  participa en la iniciación y elongación de la síntesis del ARN mensajero de la micobacteria. En gran porcentaje la resistencia en *Mycobacterium* se da por mutación del gen *rpoB* lo que conlleva a la disminución de la afinidad por el antibiótico en la subunidad beta del ARN bacteriano (Acevedo et al., 2013; Farías – Curtidor et al., 2016).

**2.2.2.4. Factores de riesgo.** A nivel mundial, varios investigadores están de acuerdo en que el factor con mayor fuerza para el desarrollo de la TB MDR es el historial de tratamiento previo antituberculoso, además el mal cumplimiento del tratamiento también se ha visto como un factor considerable en la aparición de la farmacoresistencia. (Farías-Curtidor et al., 2016; Higueta-Gutiérrez et al., 2018; Rumende, 2018).

De acuerdo con Pradipta et al. (2018) los factores de riesgo más influyentes encontrados en su revisión sistemática y metaanálisis fueron: tener una enfermedad de TB previa y tratamiento anterior de TB. Además, tener 40 años o más, ser desempleado, no adherente, antecedentes de incumplimiento o fracaso del tratamiento de la TB y VIH positivo, mostró riesgo significativo para desarrollar TB-MDR. Sin embargo, en su estudio no se mostró asociación clara entre la TB MDR y ciertos factores como diabetes mellitus, bajo nivel educativo, bajo IMC, tabaquismo, la ingesta diaria de alcohol, el tratamiento no directamente observado (DOT) y contacto conocido con paciente con TB.

Por el contrario, Rumende (2018) afirma que existe una asociación significativa entre DM y TB MDR puesto que, investigaciones recientes han demostrado que es mayor la tasa de fracaso del tratamiento en pacientes tuberculosos con DM como comorbilidad.

Por otro lado a nivel de Lima Este, Bravo-Gutiérrez y Salinas-Salas (2018) identificaron que en pacientes que acudieron al Hospital II de Vitarte EsSalud en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018, los principales factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente fueron: tener antecedente de contacto con un paciente diagnosticado de TB MDR, antecedente previo de tuberculosis curada o antecedente de abandono de tratamiento, antecedente de diabetes mellitus y antecedente de consumo de alcohol y drogas.

Según el MINSA. DGSP (2013), los principales factores de riesgo para tuberculosis resistente son: fracaso a esquemas de primera línea, contacto con TB resistente, irregularidad o abandono en el tratamiento, recaída ante cualquier esquema, comorbilidad previa como tener infección por VIH, diabetes mellitus y otros. Además, menciona que reclusos, residentes de albergues, trabajadores y estudiantes de salud se encuentran en mayor riesgo para TB resistente.

**2.2.2.5. Diagnóstico.** De acuerdo con la OMS (2021c) la farmacorresistencia se detecta mediante “Pruebas moleculares rápidas, métodos de cultivo o tecnologías de secuenciación” (Tuberculosis multirresistente, párr.. 5).

Las pruebas de sensibilidad son fenotípicas o genotípicas. Las pruebas fenotípicas tienen como desventaja que requieren del crecimiento de la bacteria en los medios de cultivo, por consiguiente, los resultados demoran varias semanas; por el contrario, las genotípicas, dentro de las cuales se encuentran las pruebas moleculares, no necesitan esperar a que crezca en el cultivo puesto que pueden realizarse sobre muestra directa (Caminero-Luna, 2016). Dentro de las pruebas fenotípicas se encuentra la prueba de Nitrato Reductasa (GRIESS) con tiempo de resultado entre 14-28 días y la Observación Microscópica de Susceptibilidad a Drogas (MODS) con un tiempo de resultado de entre 7-14 días, ambas pruebas detectan resistencia a isoniacida y rifampicina (MINSA. DGSP, 2013). Por otro lado, las pruebas moleculares detectan las mutaciones genéticas del bacilo, que producen resistencia farmacológica, mediante un sistema de amplificación genética en un lapso de 24 a 48 horas. El Gene Xpert y el GenoType o ensayo de prueba en línea (Line Probe Assay [LPA]), detectan resistencia a la rifampicina en 2 horas y resistencia a isoniacida y rifampicina en 48 horas, respectivamente (Caminero- Luna, 2016). En cuanto a las pruebas convencionales se cuenta con las pruebas: Método de las proporciones en agar en placa (APP) para fármacos de primera y segunda línea, sistemas automatizados en medio líquido en tubos MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) y método de proporciones indirecto en medio Lowenstein - Jensen para medicamentos de primera línea (MINSA. DGSP, 2013).

Nuestro país cuenta con la prueba molecular Gene Xpert y la prueba rápida de ensayos con sondas en línea o LPA [Line Probe Assay] desde el 2018; asimismo, con la prueba MGIT desde enero del 2020 (MINSA. DGIESP. DPCTB, 2021).

**2.2.2.6. Tratamiento.** De acuerdo con la OMS, el tratamiento de la tuberculosis resistente requiere el uso de medicamentos de segunda línea durante al menos 9 meses y hasta 20 meses, el cual debe ser respaldado por asesoramiento y seguimiento de eventos adversos, por otra parte, recomienda ampliar el acceso a los regímenes totalmente orales. Según el Reporte Global de Tuberculosis del 2021, a fines de 2020, 109 países usaban bedaquilina como parte del tratamiento para la TB resistente a los medicamentos (sin cambios desde 2019) y también un total de 90 países usaban regímenes más largos totalmente orales (frente a 86 en 2019), además 65 usaban regímenes más cortos para el tratamiento de la TB-RR/MDR (OMS, 2021a).

Con base en la última modificación de la Norma Técnica de Tuberculosis, dada por la Resolución N°752 (2018) en cuanto al esquema de tratamiento para tuberculosis resistente, se menciona que son de 4 tipos:

**A. Esquema estandarizado.** Es un esquema transitorio utilizado en personas con factor de riesgo de TB MDR, en los cuales no es conveniente esperar a obtener el resultado de la prueba de sensibilidad para recién iniciar la terapéutica. Consta de dos fases: la primera tiene una duración de 6 a 8 meses, con los fármacos etambutol, pirazinamida, levofloxacino, kanamicina, etionamida y cicloserina de forma diaria y la segunda tiene una duración de 12 a 16 meses con los mismos fármacos a excepción de la kanamicina, también de forma diaria.

**B. Esquema empírico.** Se establecen los diferentes esquemas empíricos de acuerdo con: el resultado de isoniacida y rifampicina en la prueba de sensibilidad rápida, el resultado a fármacos de primera línea en la prueba de sensibilidad convencional y haber tenido contacto domiciliario con una persona TB resistente, donde el esquema utilizado se basará en el caso índice.

**C. Esquema acortado.** Es utilizado en la TB R-R o TB MDR de aquellos que no han sido tratados previamente con medicamentos de segunda línea y en los que es muy difícil que sean resistentes a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea. Consta de una primera fase con kanamicina, moxifloxacino a altas dosis, etionamida, clofazimina, pirazinamida, isoniacida a altas dosis y etambutol, diariamente por 4 a 6 meses y la segunda fase diariamente por 5 meses con los mismos fármacos a excepción de kanamicina, etionamida e isoniacida. Estos pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente para evitar que se adicione resistencia.

**D. Esquema individualizado.** Está indicado ante el paciente con resultado de prueba de sensibilidad convencional resistente para fármacos de primera y segunda línea. Se incluyen esquemas para casos de TB mono o polirresistente, casos de TB MDR y casos de TB XDR.

### **2.1.3. Diabetes mellitus tipo 2**

**2.2.3.1. Definición.** La diabetes mellitus (DM tipo 2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles altos de glucosa en la sangre debido a que el organismo no produce una adecuada cantidad de hormona insulina o no utiliza la insulina producida de manera eficaz. La insulina, hormona esencial producida en el páncreas, permite que la glucosa ingrese del torrente sanguíneo a las células del cuerpo donde será convertida en energía o almacenada. La deficiencia de insulina, o la incapacidad para responder a esta hormona por parte de las células, conduce a niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia), el cual es el indicador clínico de la diabetes. Si no se controla, esta enfermedad a largo plazo puede causar perjuicio a muchos de los órganos del cuerpo, conllevando a complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, como enfermedades cardiovasculares, nefropatía, neuropatía, accidente cerebro vascular, amputación de miembros inferiores y ceguera; además, existe mayor riesgo de presentar tuberculosis, especialmente en aquellos con glicemia mal

controlada. No obstante, si se consigue un control óptimo de la diabetes, es posible el retraso o prevención por completo de estas complicaciones (OPS y OMS, s.f; IDF, 2021).

**2.2.3.2. Epidemiología.** Según el Diabetes Atlas (décima edición), en todo el mundo, 537 millones de personas entre 20 a 79 años (1/10 adultos) viven con diabetes y se prevé que esta cifra aumente para el 2030 y el 2045 a 643 y 783 millones, respectivamente; asimismo en el 2021 la diabetes fue el causante de 6,7 millones de muertes (IDF, 2021).

A nivel de las Américas, la OMS calcula que 62 millones de personas tienen DM tipo 2. Es en los países de ingresos bajos y medianos en donde se encuentran la mayoría de pacientes diabéticos; además, la prevalencia ha aumentado rápidamente en estos países que en los países de ingresos altos. Por otro lado, cada año se atribuyen directamente a la diabetes alrededor de 244 084 muertes y es considerada la segunda causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), reflejando así, las complicaciones limitantes que las personas diabéticas sufren a largo plazo (OPS y OMS, s.f).

En el Perú, de acuerdo con los resultados presentados por el INEI (2022); en el año 2021, el 4,9% de la población mayor de 15 años de edad padece diabetes mellitus, identificada por un profesional de salud. Además, por sexo, en las mujeres (5,4%) la enfermedad se presenta en mayor proporción que los hombres (4,5%). Cabe mencionar que en los últimos 12 meses solo el 64,4% del total de personas diagnosticadas de diabetes mellitus, recibió tratamiento médico. Por otra parte, por región natural, el mayor porcentaje de diabéticos se encuentra en la Costa (5,8%), y en menor porcentaje en la Sierra (3,3%) y Selva (4,0%).

**2.2.3.3. Diagnóstico.** De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA) los criterios diagnósticos son: glicemia basal en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, Hemoglobina glicosilada (A1C)  $\geq 6.5\%$  y glicemia  $\geq 200$  mg/dL (a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75g de glucosa). Por otro lado, la ADA recalca que no existe prueba superior a otra y que

todas deben repetirse en dos ocasiones para confirmar el diagnóstico, a excepción de que existan signos evidentes de DM tipo 2 en cuyo caso será suficiente una glicemia al azar  $\geq 200$  mg/dl (American Diabetes Association [ADA], 2022a).

#### **2.1.4. *Diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis multidrogorresistente.***

De acuerdo con el Reporte Global de Tuberculosis, la prevalencia de la DM influye tanto en la incidencia como en la mortalidad por TB, por lo cual, en el 2020, cerca de 370 000 nuevos casos de TB fueron atribuibles a la diabetes. Además, afirma que se asocia con un riesgo doble o triple de enfermedad por TB, un riesgo 4 veces mayor de recaída después de completar el tratamiento y riesgo doble de TB MDR (OMS, 2021b).

En el 2019, se estimó que poco más del 15 % de las personas con TB tenían diabetes en todo el mundo, en comparación con el 9,3 % de la población adulta general. Esto equivale a alrededor de 1,5 millones de personas con tuberculosis y diabetes que requirieron atención y seguimiento coordinados para optimizar el manejo de ambas afecciones. La Federación Internacional de Diabetes estima que la cantidad de personas con diabetes aumentará alrededor de un 50 % en todo el mundo entre 2019 y 2045, con un aumento medio en los países con alta carga de TB del 99 % (OMS y OPS, s.f).

A nivel de las Américas, 10% de pacientes con TB, presentaron comorbilidad TB-DM. Los porcentajes de comorbilidad más elevados corresponden a Aruba (50%), México (29%) y Puerto Rico (28%). En el Perú se correspondió a un 10% de comorbilidad (OPS, 2021).

A nivel nacional, en el año 2019, la coexistencia de TB-DM se reportó en 9.9%, porcentaje mayor al de la coinfección TB-VIH (MINSA. DGIESP. DPCTB, 2021).

Las personas con DM tipo 2 tienen mayor riesgo de padecer muchas enfermedades infecciosas debido a la disfunción inmunológica producto de la hiperglicemia. Las alteraciones

en el reconocimiento bacteriano, la actividad fagocítica y la activación celular da como resultado una menor producción de quimiocinas y citocinas. Además, el deterioro del reclutamiento y de las células presentadoras de antígeno, retrasan el inicio de la inmunidad adaptativa en el huésped hiperglucémico, dando como resultado que células como Th1, Th2 y Th17 y su secreción de citocinas, que tienen un papel importante en la activación de macrófagos y respuesta inflamatoria de la tuberculosis, se encuentren en una frecuencia reducida (Ayelign et al., 2019).

La alteración en las respuestas inmunológicas que predisponen a la tuberculosis en las personas con diabetes mellitus también puede conferir una mayor probabilidad de enfermedad grave de tuberculosis y una respuesta deficiente al tratamiento de la misma. Existe evidencia que las personas diagnosticadas de TB y que tienen como antecedente la DM tipo 2, tendrían mayor riesgo de una presentación clínica más grave de la tuberculosis, puesto que en las radiografías de tórax presentaban más formas cavitadas, mayores efectos adversos a los medicamentos antituberculosos y mayor necesidad de ingreso hospitalario al momento del diagnóstico. Por otra parte, algunos estudios objetivan que la comorbilidad TB con DM tipo 2 aumentaría el riesgo de malos resultados en el tratamiento de TB. Recientemente, una revisión sistemática encontró que la DM tipo 2 incrementa el riesgo de muerte (OR: 1,88; IC 95%: 1,59-2,21), recaídas (OR:1,64; IC 95%: 1,29-2,08) y aproximadamente el doble de riesgo de positividad de los cultivos de esputo a los 2-3 meses de iniciado el régimen terapéutico. Entre los pacientes diabéticos también se ha descrito un riesgo dos veces superior de TB multirresistente y de reacciones adversas graves al complejo tratamiento de la TB MDR. Los estudios tienen hallazgos inconsistentes con respecto a cómo la DM afecta la terapia de la TB puesto que otros estudios no han observado diferencias significativas entre estos grupos (Antonio-Arques et al., 2021).

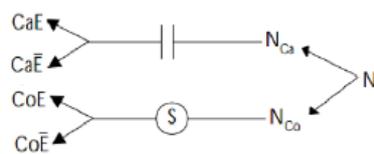
### III. MÉTODO

#### 3.1. Tipo de investigación

El método de investigación del presente estudio es cuantitativo, de tipo observacional, de diseño transversal, retrospectivo tipo casos y controles y enfoque analítico.

#### Figura 1

*Diseño clásico de un estudio de casos y controles.*



N: población fuente

Nca: fuente de población de los casos

Nco: fuente de población de los controles

S: muestra de controles

//: Tamizaje para casos incidentes

CaE: Casos expuestos

CaE: Casos no expuestos

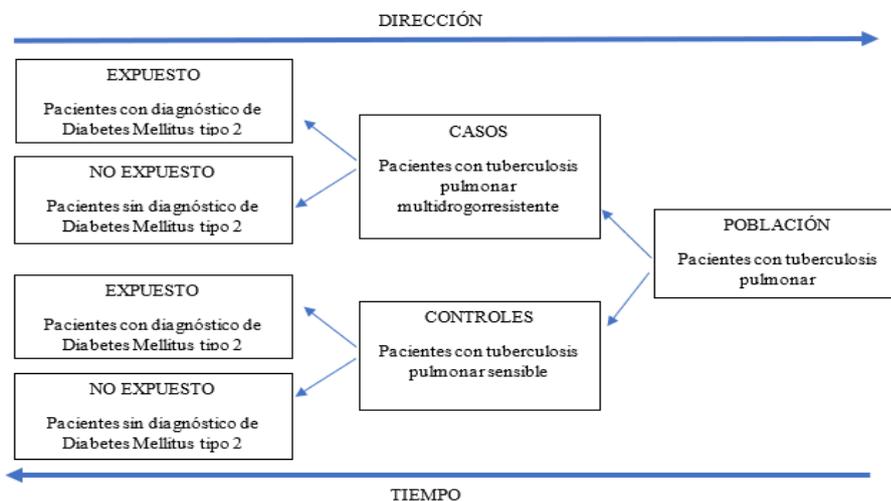
CoE: Controles expuestos

CoE: Controles no expuestos

*Nota.* Adaptada de “Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones”, por Lazcano-Ponce et al., 2001, *Salud Pública de México*, 2(43).

#### Figura 2

*Diseño específico del estudio.*



*Nota.* Elaboración propia.

### 3.2. **Ámbito temporal y espacial**

#### *Ámbito temporal*

- El estudio consideró los casos registrados entre los meses de enero del año 2015 a diciembre del año 2021.

#### *Ámbito espacial*

- El estudio de investigación se realizó en el área del programa de Prevención y Control de la Tuberculosis (PCT), unidad de estadística y el ambiente de archivos del Hospital de Huaycán, establecimiento categorizado como hospital de baja complejidad tipo II-1. Se encuentra ubicado en el distrito de Ate, brinda atención con servicios médicos especializados básicos durante las 24 horas y pertenece a la Dirección de Redes Integradas de Salud de Lima Este (Diris - Lima Este).

### 3.3. **Variables**

#### **Variable Independiente**

Diabetes mellitus tipo 2

#### **Variable Dependiente**

Tuberculosis multidrogorresistente

#### **Variables Intervinientes**

Características socio - económicas: sexo, edad, grado de instrucción, estado civil, ingreso mensual promedio familiar y ocupación.

Características epidemiológicas: contacto con TB MDR, contacto con TB sensible y familiar fallecido por TB.

Características clínicas: estado nutricional, infección por VIH, consumo de alcohol, consumo de drogas ilícitas, personas privadas de su libertad y personal de salud.

Características farmacológicas: antecedente de TB sensible curada, antecedente de fracaso a esquema de primera línea, antecedente de tratamiento irregular y/o abandono.

Características de los pacientes con DM tipo 2: tiempo de enfermedad y control de la enfermedad.

### 3.3.1. *Definición conceptual de las variables*

- **Diabetes mellitus tipo 2:** Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica y alteración en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, como resultado de secreción o efecto irregular de la insulina (Ministerio de Salud-Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, 2016); y de acuerdo con la ADA la toma de la glucemia basal con valor igual o mayor a 126 mg/dl, en dos ocasiones, síntomas de glicemia elevada (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) o crisis hiperglucémica y una glucemia casual sérica igual o mayor de 200 mg/dl, glucemia igual o mayor a 200 mg/dl dos horas después de ingerir 75 gr. de glucosa anhidra y la medición de hemoglobina glicosilada (A1C)  $\geq$  6.5%, son los criterios diagnósticos actuales de esta enfermedad (ADA, 2022a).
- **Tuberculosis multidrogoresistente:** TB pulmonar causada por cepas resistentes a isoniacida y rifampicina simultáneamente, demostrado por pruebas rápidas (fenotípicas o moleculares) y/o pruebas convencionales (MINSA. DGSP, 2013).
- **Sexo:** Características biológicas y fisiológicas que definen el género al que pertenece el sujeto de estudio.
- **Edad:** Tiempo en años que ha pasado desde el nacimiento de una persona hasta el momento del diagnóstico de tuberculosis.
- **Grado de instrucción:** Es el grado más elevado de estudios de la persona.

- **Estado civil:** Estado personal de un individuo, que influye para ejercer ciertos derechos o contraer algunas obligaciones civiles. Situación de convivencia de las personas en el momento del diagnóstico de tuberculosis, administrativamente reconocida.
- **Ocupación:** Aquella actividad o labor con sentido en la que el paciente participa habitualmente y que puede ser nombrada por la cultura.
- **Ingreso mensual promedio familiar:** Se define como el conjunto de ingresos monetarios que el hogar, a través de sus miembros perceptores de ingresos individuales recauda regularmente (Instituto Nacional de Estadística, 2012). El ingreso familiar es el método más utilizado por las instituciones responsables de las políticas sociales, por medio de las líneas de pobreza para medir la incidencia de pobreza (Rucoba-García y Niño-Velázquez, 2010).
- **Estado nutricional:** Es un indicador de calidad de vida en la población y se define como el resultado del balance entre las necesidades y el gasto de energía alimentaria y otros nutrientes sustanciales, y secundariamente, de determinantes múltiples como son los factores físicos, biológicos, genéticos, culturales, psico-socio-económicos y ambientales. Se utilizan indicadores para evaluar el estado nutricional, tales como: indicadores directos e indirectos. Los indicadores directos son mediciones que se realizan directamente en el individuo, entre ellos, el indicador más utilizado en nuestro medio: el índice de masa corporal (IMC) (Pedraza, 2004)
- **Infección por VIH:** El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante de la infección de su mismo nombre, en donde el sistema inmunológico se ve atacado y los sistemas de defensa se ven debilitados contra las infecciones y determinados tipos de cáncer, todo ello a través de la destrucción de los linfocitos CD4. El VIH en su fase más avanzada conlleva al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Su detección se realiza mediante pruebas rápidas de diagnóstico (inmunoensayo enzimático rápido o

ELISA) y luego es necesario realizar una prueba confirmatoria positiva (Western Blot, inmunofluorescencia indirecta, etc.) (OMS, 2022)

- **Consumo de alcohol:** Trastorno crónico en la conducta manifestado por ingestas de alcohol repetidas y excesivas en relación a las normas dietéticas y sociales de la sociedad y que acaban interfiriendo en la salud, la parte económica o social del bebedor.
- **Consumo de drogas ilícitas:** Consumo frecuente de una o varias sustancias psicoactivas, las cuales, debido al uso regular, genera tolerancia, abstinencia y comportamiento del consumo compulsivo.
- **Contacto con TB MDR:** Persona que tiene o ha tenido contacto intra o extra domiciliario con un paciente diagnosticado de TB MDR confirmada.
- **Contacto con TB sensible:** Persona que tiene o ha tenido exposición en los tres meses previos a su diagnóstico, a un caso índice diagnosticado de tuberculosis sensible (MINSA. DGSP, 2013).
- **Familiar fallecido por TB:** Persona que tiene el antecedente de tener un familiar fallecido por tuberculosis.
- **Antecedente de TB sensible curada:** Paciente que fue dado de alta como curado o como tratamiento concluido de TB sensible a fármacos de primera línea y que presenta nuevo episodio de TB diagnosticado.
- **Fracaso a esquema de primera línea:** Paciente que después de haber sido declarado como fracaso terapéutico al esquema antituberculoso de primera línea; es decir, que se encontró positividad en la baciloscopía o el cultivo de esputo a partir del cuarto mes de tratamiento, ingresa a un nuevo régimen de tratamiento (MINSA. DGSP, 2013).
- **Antecedente de tratamiento irregular y/o abandono:** Paciente con antecedente de no ingerir durante la primera fase 3 dosis continuas o alternadas, o durante todo el tratamiento de esquema para TB sensible no haber ingerido 5 dosis continuas o

alternas o paciente que inició tratamiento y lo discontinuó por 30 días consecutivos o más. Comprende al paciente que tomó por menos de 30 días el tratamiento y lo discontinuó (MINSA. DGSP, 2013).

- **Paciente privado de su libertad:** Paciente que se encuentra o se encontró recluso en establecimiento penitenciario, residente de albergue o en comunidad terapéutica.
- **Paciente estudiante o trabajador de salud:** Paciente que realiza o ha realizado actividades de promoción, prevención, recuperación y rehabilitación de salud.
- **Tiempo de enfermedad de DM tipo 2:** es el tiempo en meses desde fue diagnosticada la DM tipo 2 hasta que se hizo el diagnóstico de TB sensible o MDR.
- **Control glicémico de la DM tipo 2:** Es el mantenimiento de las concentraciones de glucosa séricas en rangos que cumplan con el objetivo de tratamiento, definidos con los valores según la ADA (2022b): nivel de HbA1c menor a 7 y glucemia basal <130 mg/dl.

### 3.4. Población y muestra

#### Población

**Población Universo:** La población estuvo conformada por 1211 pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el programa de Prevención y Control de la Tuberculosis (PCT) del Hospital de Huaycán.

**Población en Estudio:** Pacientes con TB pulmonar atendidos en el Hospital de Huaycán y que cumplieron los siguientes criterios de selección:

#### **Criterios de inclusión**

#### Casos

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de TB MDR por prueba rápida y/o convencional atendidos en el Hospital de Huaycán. Periodo enero 2015-diciembre 2021.
- Pacientes mayores de 18 años.

#### Controles

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de TB sensible por prueba rápida y/o convencional atendidos en el Hospital de Huaycán. Periodo enero 2015-diciembre 2021.
- Pacientes mayores de 18 años.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de TB extrapulmonar.
- Pacientes con diagnóstico de TB monorresistente, polirresistente y extremadamente resistente.

#### **Criterios de eliminación**

- Historias clínicas con información incompleta de las variables evaluadas.

#### **Muestra**

##### **Unidad de análisis**

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con TB pulmonar atendidos en el Hospital de Huaycán, que cumplieron con los criterios de selección.

##### **Unidad de muestreo**

Las historias clínicas de los pacientes con TB pulmonar que fueron atendidos en el Hospital de Huaycán y que cumplieron con los criterios de selección.

### Tamaño de la muestra

Para la determinación del tamaño muestral se utilizó el programa Epidat 4.2, mediante la estadística de cálculo de tamaño muestral para estudios de casos y controles.

De acuerdo con Gómez-Gómez et al (2015); encontró que la frecuencia de DM tipo 2 fue de 47% en el grupo de casos y de 28% en el grupo de controles.

### Figura 3

#### *Tamaño muestral del estudio*

##### Datos:

Proporción de casos expuestos:	47,000%
Proporción de controles expuestos:	28,000%
Odds ratio a detectar:	2,280
Número de controles por caso:	3
Nivel de confianza:	95,0%

##### Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	66	198	264

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  sin corrección por continuidad.

*Nota.* Obtenido mediante análisis por Epidat 4.2.

Por lo tanto:

CASOS: (Pacientes con TB MDR) = 66 pacientes

CONTROLES: (Pacientes con TB sensible) = 198 pacientes

### 3.5. Instrumentos

#### *Técnica:*

La técnica utilizada fue la observación.

***Instrumento:***

El instrumento que se utilizó fue la ficha de recolección de datos, detallada en el anexo 2.

En cuanto a la unidad de análisis, estuvo conformada por las historias clínicas de los pacientes con TB del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital de Huaycán, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

**3.6. Procedimientos**

Primero se gestionó el permiso al área de Docencia e Investigación del Hospital de Huaycán y luego se procedió a coordinar con el médico jefe a cargo de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Tuberculosis, y el personal de archivo del mencionado hospital para establecer el tiempo y horario de recolección de datos.

Posteriormente, con la autorización correspondiente se procedió a la recolección de datos de los pacientes mediante la revisión de las historias clínicas, siendo los datos recopilados ingresados a la ficha de recolección de datos y luego se procedió al vaciamiento de los datos en el programa Excel para su sistematización y posterior análisis estadístico.

Finalmente, se realizó la interpretación del análisis estadístico y se llevó a cabo la discusión y las conclusiones del trabajo de tesis.

**3.7. Análisis de datos**

Los datos obtenidos fueron procesados utilizando el paquete estadístico Stata v. 17. En base a la estadística descriptiva se analizaron los datos para obtener las proporciones y medidas de tendencia central o de dispersión de pacientes expuestos en los casos y controles. Para determinar la asociación entre las variables independiente y/o las variables intervinientes con la variable dependiente, se usó la prueba de Chi cuadrado de Pearson y también la medición

del Odds Ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y para determinar la significancia se usará un  $\alpha= 0,05$  ( $p <0,05$ ).

Para evaluar las variables intervinientes y su determinación de la influencia en la TB MDR, se utilizó la regresión logística múltiple a través de las medidas de riesgo ajustadas; estas variables podrían ser variables de confusión si se asocian con la DM tipo 2 y a la vez con la TB MDR o de lo contrario no aporten influencia significativa.

### **3.8. Consideraciones éticas**

La presente investigación contó con la autorización del comité de investigación y la dirección general del Hospital de Huaycán y de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

Debido a que es un estudio de casos y controles en donde sólo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes, no requirió llenar la hoja de consentimiento informado. Asimismo, se protegió la confidencialidad de la información y se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23).

#### IV. RESULTADOS

Se recolectó la información de pacientes con TB pulmonar del Hospital de Huaycán, entre enero 2015 y diciembre 2021, obteniéndose una población total de 264 pacientes, distribuidos en dos grupos: 66 casos de TB MDR y 198 controles de TB pulmonar sensible. Ambos grupos fueron homogéneos en base a edad y género.

La mediana de la edad fue 27 años para los casos y 26 años para los controles, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. El sexo masculino fue predominante tanto para casos como controles en un 69,7% y 70,7% respectivamente. **(Tabla 1).**

La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 21.8 Kg/m<sup>2</sup> para los casos y de 22.1 Kg/m<sup>2</sup> para los controles, no existiendo diferencias significativas. Respecto a la ocupación, las personas que trabajaban representaron el 63.6% de los casos y el 72.2% de los controles, sin que se encontrara diferencia significativa. Según el grado de estudios, la secundaria completa fue el grado más prevalente tanto para casos como controles en un 48.5% y 57% respectivamente. Respecto al estado civil, el 51,5% de los casos y el 56.6% de los controles eran solteros, seguido de los convivientes en un 34.9% para los casos y 32.3% para los controles, sin existir diferencia significativa. **(Tabla 1).**

Respecto a los ingresos económicos mensuales, la pobreza extrema se presentó en el 50% de los casos y en el 27,3% de los controles, identificándose diferencias significativas ( $p=0,001$ ). Sin embargo, no se contó con la totalidad de los datos.

En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas y antecedentes en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y multidrogorresistente del programa de TBC del Hospital de Huaycán. Periodo 2015 - 2021. Lima, Perú.

**Tabla 1***Características sociodemográficas y antecedentes.*

Variabes	Casos (n = 66)	Controles (n = 198)	Valor p
<b><i>Características sociodemográficas</i></b>			
Edad (años)	27 (22-34)*	26 (22-34)*	0,988**
Hombres	46 (69,7 %)	140 (70,7 %)	0,876
Peso (kilos)	53,5 (49 – 62,5)*	57,9 (51,5 – 65)*	0,0561**
Talla (metros)	1,60 ± 0,72†	1,61 ± 0,83†	0,1804***
IMC	21,8 (18,9 – 23,5)*	22,1 (19,9 – 24,3)*	0,0611**
Grado de instrucción			0,160****
Primaria incompleta	3 (4,6 %)	12 (6,0 %)	
Primaria completa	2 (3,0 %)	6 (3,0 %)	
Secundaria incompleta	11 (16,7 %)	27 (13,6 %)	
Secundaria completa	32 (48,5 %)	113 (57 %)	
Superior incompleta	13 (19,7 %)	15 (7,6 %)	
Superior completa	5 (7,6 %)	20 (10,1 %)	
Personas que trabajan	42 (63,6%)	143 (72,2%)	0,253****
Estado civil			0,121****
Soltero	34 (51,5%)	112 (56,6%)	
Separado	7 (10,6%)	6 (3,0%)	
Casado	2 (3,0%)	14 (7,1%)	
Conviviente	23 (34,9%)	64 (32,3%)	
Viudo	0	2 (1,0%)	
<b><i>Antecedentes familiares</i></b>			
Contactos con personas con TB sensible	3 (4,6%)	35 (17,7%)	<b>0,008****</b>
Contactos con personas con TB MDR	14 (21,2%)	2 (1,0%)	<b>0,001****</b>
Familiares fallecidos con TB	2 (3,0%)	5 (2,5%)	0,557****
<b><i>Antecedentes personales</i></b>			
De TB sensible curada	6 (9,1%)	17 (8,5%)	0,900****
De fracaso a esquema de primera línea	11 (16,7%)	0	<b>0,001****</b>
De tratamiento irregular y/o abandono	13 (19,7%)	16 (8,1%)	<b>0,009****</b>
De consumo de alcohol	11 (16,7%)	11 (5,6%)	<b>0,005****</b>
De consumo de drogas ilícitas	14 (21,2%)	8 (4,0%)	<b>0,001****</b>
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes	6 (9,1%)	8 (4,0%)	0,106****
VIH positivo	4 (6,1%)	7 (3,5%)	0,284****
Otras	5 (7,6%)	10 (5,1%)	0,310****
Personas privadas de la libertad	8 (12,1%)	12 (6,1%)	0,107****
Personal de salud	1 (1,5%)	3 (1,5%)	0,686****

*Nota.* \*Mediana (rango intercuartil) †Media ± desviación estándar. \*\* Prueba de Mann

Whitney. \*\*\*Prueba t para varianzas iguales. \*\*\*\* Prueba de chi cuadrado.

IMC= índice de masa corporal TB= tuberculosis MDR= multidrogorresistente VIH= virus de la inmunodeficiencia humana.

Dentro de los antecedentes familiares, la única variable que resultó ser estadísticamente significativa fue el tener contacto con personas con TB MDR al estimarse una  $p=0,001$  y un  $OR = 26,38$  [Intervalo de confianza al 95% (IC): 5.69 - 242.66]. (**Tabla 2**)

En relación a los antecedentes personales, los que resultaron ser estadísticamente significativos, fueron: el antecedente de fracaso al tratamiento, presente en el 16,7% de los casos y en ninguno de los controles ( $p=0,001$ ); antecedente de tratamiento irregular y/o abandono, presente en el 19,7% de los casos y el 8,1% de los controles ( $p=0,009$ ); el consumo de alcohol, reportado en el 16,7% de los casos y el 5,6% de los controles ( $p=0,005$ ) y el consumo de drogas ilícitas, reportado en el 21,2% de los casos y el 4,0% de los controles ( $p=0,001$ ). (**Tabla 1**)

Dentro de las comorbilidades, la infección por el VIH se identificó en 6.1% de los casos y el 3,5% en los controles, sin existir diferencia significativa entre ambos grupos. Se identificaron otras comorbilidades como: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), epilepsia, esquizofrenia, fibrosis pulmonar, asma bronquial y anemia severa, las cuales representaron el 7,6% de los casos y el 5,1% de los controles, sin que se encontrara diferencia significativa. (**Tabla 1**)

La presencia de la DM en los casos fue de 9.1% y del 4% en los controles, no hallándose diferencias significativas al obtenerse un  $OR: 2.48$  (IC 95%: 0.68 - 8.47). Sin embargo, en el análisis multivariado, a través de la regresión logística, muestra que en pacientes con TB pulmonar, el odds de tener TB MDR en el grupo que tienen DM fue tres veces más con respecto al grupo que no tenían DM, siendo este resultado estadísticamente significativo, al ser ajustado por las variables: Haber tenido contacto con persona con TB MDR, antecedente de fracaso al tratamiento, antecedente de tratamiento irregular o abandono, antecedente de consumo de alcohol y antecedente de consumo de drogas ilícitas; mejorando el  $OR$  a 3,40 (IC 95%: 1.01 - 11.49;  $p= 0,01$ ). (**Tabla 2**)

En la tabla 2 se presentan los factores asociados a tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán. Periodo 2015 - 2021. Lima, Perú.

**Tabla 2**

*Factores asociados a tuberculosis pulmonar multidrogorresistente*

Variables	OR crudo (IC 95%)	Valor p	OR ajustado (IC 95%) *	Valor p
Diabetes	2,48 (0.68 - 8.47)	0,096	<b>3,40 (1,01 – 11,49)</b>	<b>0,001</b>
Contactos con personas con TB MDR	26,38 (5.69 - 242.66)	0,001		
Antecedente de fracaso al tratamiento	39,6 (5.45- 1712.41)	0,001		
Antecedente de tratamiento irregular y/o abandono	2,79 (1.15- 6.61)	0,009		
Antecedente de consumo de alcohol	3,4 (1.26 - 9.12)	0,004		
Antecedente de consumo de drogas ilícitas	6,39 (2.33 - 18.44)	0,001		

*Nota.* \* Modelo de regresión logística, ajustado a: Contacto con personas con TB MDR, antecedente de fracaso al tratamiento, antecedente de tratamiento irregular y/o abandono, antecedente de consumo de alcohol y antecedente de consumo de drogas ilícitas.

TB= tuberculosis MDR= multidrogorresistente.

Referente a las demás variables intervinientes: personal de salud, personas privadas de la libertad, antecedente de TB sensible curada y familiar fallecido por TB no se halló nivel de significancia estadística. (**Tabla 1**)

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Nuestro estudio de casos y controles muestra que la presencia de Diabetes mellitus tipo 2 fue mayor en pacientes con TB MDR (9.1%) en comparación con el grupo de TB sensible (4%), aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo. No hemos encontrado datos a nivel nacional con respecto a la asociación TB MDR y DM tipo 2, pero sí análisis previos de estudios menores en donde la frecuencia de esta asociación es variable. En un estudio reciente publicado por Arias (2022), la presencia de DM tipo 2 en Trujillo, en pacientes con TB MDR fue 18,5%, mientras que en el estudio de casos y controles de Bravo-Gutiérrez y Salinas-Salas (2018) en un hospital de Lima Este, fue de 9.8%. Esta heterogeneidad puede deberse a que en regiones como Trujillo existe mayor prevalencia de la comorbilidad TB - DM tipo 2 (Alarcón et al., 2017), además de diferencias de la población que puede encontrarse en cada estudio. En relación a la asociación de TB sensible y DM tipo 2, los resultados de este estudio fueron menores con respecto a lo encontrado en otros estudios peruanos que evaluaron la asociación de TB sensible y DM tipo 2; donde se han encontrado prevalencias del 9,7% (Ugarte-Gil et al., 2021); 12,5% (Ugarte-Gil et al., 2020) y el 14,0% (Calderón et al., 2019). Esta diferencia podría haber sido influenciada por la edad de la población evaluada en nuestra muestra.

Por otra parte, a pesar de que en un principio la relación TB MDR y DM tipo 2 no fue estadísticamente significativa; el efecto de la DM tipo 2 aumentó cuando se ajustó a las demás variables significativas, las cuales estarían actuando como factores de confusión negativa. Así pues, nuestro estudio muestra que la DM tipo 2 se asoció con un mayor riesgo de TB MDR, tres veces más que la población no diabética, con estos resultados podríamos considerar que el incremento continuo en la prevalencia de DM tipo 2 en los últimos años (Ugarte Gil et al., 2020), podría relacionarse también con un incremento en la multidrogorresistencia de la TB en nuestra población.

Nuestros hallazgos son consistentes con otras investigaciones nacionales. Arias (2022) encontró que la DM tipo 2 se asocia a un incremento de 2,52 veces el riesgo de desarrollar TB MDR (OR=2,52; IC 95% =1,16 – 5,48); y Cotrado (2020) reportó que los pacientes con DM tuvieron 3,92 veces la posibilidad de TB MDR (OR=3,92; IC 95% = 1,01 – 15,22). De la misma forma, Huangfu et al. (2019), reveló en su metanálisis que los pacientes con DM tenían el doble de riesgo de desarrollar TB-MDR (OR 1,98, IC del 95%: 1,51-2,60). Por otro lado, Rojas, N. (2021) no encontró relación estadísticamente significativa entre la DM y la TB MDR (OR= 1,0; IC95% 0,8 – 1,3; p= 0,85). Esto podría deberse a las limitaciones metodológicas de dicho estudio.

Los mecanismos que condicionan a la DM tipo 2 como factor asociado para TB MDR han sido descritos e incluso algunas investigaciones han intentado medir el impacto de dicha asociación sin éxito, debido posiblemente a las diferencias poblacionales. Se describe que los pacientes con TB y DM tipo 2 presentan cierta alteración en la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de medicamentos antituberculosos, lo que conlleva a concentraciones plasmáticas más bajas. Saktiawati y Subronto (2018) mostraron que los pacientes con TB-DM tenían niveles séricos de rifampicina 53% más bajos que los pacientes no diabéticos con TB. Song et al. (2020), encontraron que los pacientes con TB-DM tenían concentraciones más bajas de isoniacida y pirazinamida en presencia de glucosa elevada.

El bajo nivel plasmático de medicamentos antituberculosos podría estar relacionado con el fracaso terapéutico, mayor duración del tratamiento y mayor probabilidad de desarrollar una mutación resistente a los medicamentos (Saktiawati y Subronto, 2018). Además, se describe que, los pacientes diabéticos con tuberculosis pueden tener un tiempo más largo de positividad de la prueba de esputo, mayor carga de micobacterias, más reacciones adversas a medicamentos y mala evolución al finalizar el tratamiento en comparación de los no diabéticos,

favoreciendo la mayor frecuencia de TB MDR entre los pacientes con TB-DM (Song et al., 2020).

Los resultados hallados en nuestro estudio refuerzan la necesidad de incidir en la prevención primaria mejorando los estilos de vida, más aún en aquella población con mayor susceptibilidad de desarrollar DM tipo 2 (Mendoza, 2014). De la misma manera, en personas ya diagnosticadas se debe considerar por el control glicémico adecuado ya que existen estudios que demuestran que el control óptimo de la glicemia está asociado a una disminución del riesgo de padecer tuberculosis activa (Ugarte-Gil. et al, 2020).

En nuestra investigación también planeamos explorar si el tiempo de enfermedad de diabetes mellitus antes del diagnóstico de tuberculosis y las condiciones de control glicémico influían en que un paciente con tuberculosis se encuentre en el grupo caso o control. Sin embargo, se abandonó esta idea debido a la falta de datos disponibles en las historias clínicas de los pacientes diabéticos. Por lo tanto, no pudimos determinar uno de nuestros objetivos.

En nuestro estudio, la edad promedio de la población afectada con TB MDR fue de 27 años con un rango entre 22-34 años y el sexo masculino fue predominante (69.7%). Siendo estos hallazgos concordantes con la reportado en el Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015 en donde se menciona que la mayor proporción de población afectada de TB MDR fueron varones entre 15 y 39 años de edad (Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología [MINSA.DGE], 2016). Por otra parte, Magee et al. (2013) en su estudio de cohorte peruana, encontraron que los pacientes con TB y DM tuvieron una edad media de 54 años frente a los pacientes con TB sin diabetes, quienes tuvieron una edad media de 39 años. Otras investigaciones recientes también mostraron que pacientes con TB y DM tenían significativamente más probabilidades de ser mayores que los pacientes con TB no diabéticos (Song et al.,2020; Ugarte-Gil et al.,2020). Esto podría explicar la baja frecuencia de

DM en nuestro estudio, en vista de que nuestra muestra estuvo constituida predominantemente por personas jóvenes.

En cuanto al grado de instrucción, algunos estudios han encontrado que los pacientes con un nivel educativo más bajo, tenían un mayor riesgo de mortalidad y TB MDR (Alene et al., 2019; Montes et al., 2021). Según estos investigadores, este grupo de pacientes tienen mayor probabilidad de abandonar, irregularidad o tener una adherencia deficiente al tratamiento de TB de primera línea y luego adquirir TB MDR. En la presente investigación, la secundaria completa fue el grado más prevalente tanto para casos como controles; resultado similar fue hallado por Avalos- Rodríguez et al. (2014) en su estudio en el Callao-Perú, en el cual el grado de mayor prevalencia fue el nivel secundario tanto para los pacientes con TB MDR como TB sensible. En ambos estudios no se halló diferencias estadísticas significativas.

Respecto al IMC, indicador generalmente utilizado para evaluar el estado nutricional y utilizado también en nuestro estudio, un IMC más bajo es un factor de riesgo para TB, resultados adversos del tratamiento y mortalidad relacionada a la TB (Song et al., 2021). Por otra parte, estudios recientes mostraron que el sobrepeso/obesidad se asoció como un factor de riesgo para la infección por TB y para desarrollo de TB MDR, sugiriendo que la adiposidad excesiva perjudica la función inmunológica y la defensa del huésped (Song et al., 2021; Zhang et al., 2017). No obstante, en nuestro estudio se encontró que la mediana del IMC en pacientes con TB sensible y TB MDR estuvieron dentro del rango de peso normal, no hallándose asociación significativa entre la desnutrición, sobrepeso u obesidad con el desarrollo de la TB MDR, coincidiendo con los estudios en Colombia (Farias-Curtidor et al., 2016) y en el Callao-Perú (Gutarra y Ramos, 2015), en donde reportaron una media de IMC para TB sensible y TB MDR en personas con peso normal.

También encontramos que pacientes con el antecedente de contacto previo con personas con TB MDR tuvieron 26,38 veces más posibilidades de tener TB MDR. Lo hallado puede estar relacionado al hacinamiento; ya que, en el distrito de Ate, al cual pertenece la comunidad de Huaycán, se ha observado que el 19.6 % de la población habita viviendas con hacinamiento (Ministerio de Salud. Unidad de epidemiología y salud ambiental, 2021), lo cual incrementa la posibilidad de contagio. Nuestro resultado es concordante con otros estudios, como el realizado por Montalvo-Otivo et al. (2020), en donde el haber tenido contacto intradomiciliario con un paciente con TB MDR fue un factor de riesgo significativo (OR: 91.57, IC95%: 34.56-289.14). Bravo-Gutiérrez y Salinas-Salas (2018) concluyeron que el riesgo de desarrollo de TB MDR es 34,9 veces más, cuando existe el antecedente de contacto con paciente con TB MDR. Por lo tanto, sería recomendable considerar oportunamente el contacto intradomiciliario o en su centro de labores en este tipo de pacientes.

El antecedente de fracaso terapéutico al esquema de primera línea es también considerado como factor de riesgo para TB MDR por la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de personas afectadas por tuberculosis (MINSA. DGSP, 2013); constituyendo el factor con mayor magnitud de riesgo en nuestra investigación, con un OR de 39.6 (IC 95%: 5.45- 1712.41). Estudios peruanos similares a los nuestros, Montalvo-Otivo et al. (2020) y Gutarra y Ramos (2015) en Junín y El Callao, respectivamente. Con el propósito de aminorar el fracaso terapéutico, el estudio de Koo et al. (2020) reportó que es necesario una evaluación cuidadosa de la presencia de diabetes, antecedente de tuberculosis, enfermedad pulmonar subyacente, presencia de cavitaciones, resultados de frotis positivo para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en esputo y estado socioeconómico.

El consumo de alcohol resultó ser un factor de riesgo significativo para la TB MDR, presentando un OR de 3,4 (IC 95% = 1.26 - 9.12). Este resultado es concordante con lo hallado

por Castañeda (2021) en Cusco, en donde el alcoholismo presentó seis veces más posibilidades de tener TB MDR. El consumo de alcohol podría estar relacionado con peores resultados en el tratamiento de la TB debido a alteraciones conductuales, incluida una pobre adherencia al tratamiento y mayores pérdidas durante el seguimiento, o mecanismos biológicos (Ragan et al., 2020).

De igual forma, el consumo de drogas ilícitas se ha asociado a la incidencia de TB y a resultados desfavorables en su tratamiento, debido especialmente a la falta de adherencia y el consecuente abandono (Montiel et al., 2020). En nuestro estudio el tener antecedente de consumo de drogas presentó 6,39 veces más posibilidades de desarrollar TB MDR. Lo mismo se demostró en el estudio de Portugal (2021), acerca de los factores asociados a TB MDR en la región Callao, en donde las personas que consumieron drogas tuvieron 2,1 mayor probabilidad de TB MDR (OR = 2,1; IC95%: 1,4 – 3,3). Sin embargo, Bazán-Ruiz et al. (2019) reportan resultados diferentes al nuestro, en el cual no hubo diferencias estadísticas significativas entre el consumir sustancias psicoactivas y el presentar TB MDR. Nuestros resultados podrían deberse al predominio de drogadicción y alcoholismo en ciertos sectores del país, siendo el caso de la comunidad autogestionaria de Huaycán (Aguayo,2021).

Por otro lado, el antecedente de tratamiento irregular y/o abandono es un factor que incrementa en 2,79 veces las posibilidades de TB MDR. Este resultado es similar al descrito en estudios nacionales (Bravo-Gutiérrez y Salinas-Salas, 2018; Cotrado, 2020; Rojas, N., 2021). En Ecuador, Villamar (2020) encontró una asociación significativa entre el abandono del régimen terapéutico y el incremento de la incidencia de pacientes con TB MDR; así mismo, en Brasil Fregona et al. (2017) encontró que los casos de reingreso tras el abandono presentaron 3,91 más riesgo de desarrollo de TB MDR. En nuestro estudio, tanto el antecedente de tratamiento irregular como de abandono de tratamiento, estuvieron estrechamente unidos,

debido a que en su gran mayoría los pacientes empezaron siendo irregulares en su medicación y terminaron abandonando por el tratamiento; favoreciendo la aparición de cepas mutantes resistentes (Rivera et al., 2019) y limitando el control de la enfermedad. El marcado antecedente de consumo de alcohol y drogas ilícitas entre los pacientes con TB MDR podría explicar en parte, la irregularidad y/o abandono del tratamiento antituberculoso hallada en nuestro estudio.

No encontramos significancia estadística entre el antecedente de infección por VIH y el padecer TB MDR, resultados similares obtuvieron Farías -Curtidor et al. (2016), Bazán-Ruiz et al. (2019) y Cotrado (2020), quienes tampoco hallaron asociación estadística. Según estos investigadores, esto puede estar relacionado con el estado inmunológico del paciente con VIH; quienes presentan niveles de linfocitos CD4 normales muestran una presentación clínica similar a aquellos sin VIH; sin embargo, cuando existe un descenso de CD4, lo cual es frecuente en países africanos subsaharianos por la alta prevalencia de VIH y el limitado acceso al tratamiento antirretroviral, se encuentra mayor riesgo de desarrollar TB y TB MDR en los pacientes con VIH. Sin embargo, en dichas investigaciones, así como en nuestro estudio, no se evaluó el estado inmunitario, tampoco la carga viral o el tratamiento antirretroviral de las personas con infección por VIH.

La TB es considerada una enfermedad ocupacional, ya que la transmisión del bacilo en los establecimientos de salud representa un riesgo laboral (Soto-Cabezas et al., 2016). En nuestro estudio, solo hubo un paciente personal de salud dentro de los casos y tres dentro de los controles por lo que no se halló significancia estadística entre ser personal de salud y tener TB MDR. Cotrado (2020) y Castañeda (2021) identificaron hallazgos similares en sus investigaciones realizadas en Tacna y Cusco, respectivamente. Esto puede deberse a que en los últimos 5 años ha mermado la incidencia de TB en el personal de salud; así como también, la

incidencia de TB MDR ha tenido una evidente disminución, probablemente por el efecto de la implementación de planes de control de infecciones por TB en los hospitales principales del Perú (Alarcón et al., 2017).

Es conocido que las personas privadas de su libertad (PPL) y residentes de albergues, comunidades terapéuticas, entre otros; tienen un mayor riesgo de presentar TB MDR, puesto que viven con frecuencia en condiciones de hacinamiento, con insuficiente ventilación y muchas veces la comida brindada suele ser escasa y poco nutritiva. Además, los servicios de salud que reciben son limitados, dando como consecuencia una deficiencia o ausencia de atención en salud, pudiéndose generar mayor irregularidad del tratamiento o ser insuficiente (MINSA.DGE, 2016). Lo mencionado coincide con lo encontrado por Cotrado (2020) y Huapaya, R (2018), en donde la reclusión se consideró un factor de riesgo para TB MDR. En el presente estudio evidenciamos que las PPL y residentes de comunidades terapéuticas se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con TB MDR que en los pacientes con TB sensible (12.1% vs 6.1%), sin embargo, no llegó a ser estadísticamente significativo.

Es ampliamente reconocido que el tratamiento previo tuberculoso, el cual engloba a la recaída, abandono y fracaso de tratamiento, induce resistencia a múltiples fármacos y a su vez está asociado consistentemente con la TB MDR. Se ha visto que ello está relacionado con tratamiento incompleto o inadecuado y también una mala adherencia (Faustini et al., 2006). En nuestro estudio el antecedente de tuberculosis sensible curada, también conocido como recaída, se encontró en similar frecuencia entre los pacientes con TB MDR y TB sensible (9.1% vs 8.5%, respectivamente); no hallándose diferencias estadísticamente significativas. Esto podría deberse a que los pacientes del grupo TB sensible probablemente hayan llevado un tratamiento completo o adecuado además de buena adherencia al mismo, pero que, por la alta tasa de incidencia de TB en la zona, así como el hacinamiento u otros factores, haya ocurrido una

reinfección con una cepa sensible independientemente del primer episodio de TB. Además, puede que haya sido mayor la frecuencia de esta variable entre los pacientes con TB MDR, sin embargo, la clasificación errónea es posible por el hecho que muchos no revelan TB previa, tal como se ha descrito en estudios anteriores (Suárez-García et al., 2009).

El estudio presenta algunas limitaciones, en primer lugar, al ser un estudio retrospectivo, con información obtenida de fuentes secundarias, se encontró dificultades para recabar las variables deseadas dado que fue frecuente que las historias clínicas se encontraran incompletas; en consecuencia, se tuvo que descartar algunas variables que hubiesen sido de gran aporte a nuestro estudio y por otro lado se excluyeron potenciales pacientes. Otra de las limitaciones del estudio radica en el hecho que la población de pacientes con TB MDR que acudió al Hospital de Huaycán estuvo conformada predominantemente por el grupo etario joven; lo cual conllevó a frecuencias reducidas de diabetes mellitus y limitó las comparaciones. Finalmente, el número reducido de casos, puede no ser representativo de todos los pacientes peruanos con TB MDR, por lo cual, la extrapolación de nuestros resultados puede ser limitada y deben ser tomados con cautela.

No obstante, la presente investigación tuvo algunos puntos fuertes. Entre ellos, el identificar que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogorresistente podría contribuir a tomar medidas clínicas más enérgicas en los pacientes con TB-DM; así como, realizar más intervenciones a nivel preventivo en la población susceptible de Diabetes Mellitus. También, fue posible identificar y medir la magnitud de asociación de otros factores de riesgo para TB MDR en nuestra región. Por otro lado, al no contar con un estudio similar en la región de Lima y muy pocos a nivel nacional; éste estudio puede tomarse como punto de referencia para futuras investigaciones.

## VI. CONCLUSIONES

- El presente estudio sugiere que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia a mayor riesgo para tuberculosis multidrogoresistente en el Hospital de Huaycán.
- La frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente fue 9.1%, porcentaje mayor en comparación con el grupo de pacientes con tuberculosis pulmonar sensible, el cual fue 4%.
- El contacto con personas con tuberculosis multidrogoresistente, antecedente de fracaso al tratamiento antituberculoso de primera línea, antecedente de tratamiento irregular y/o abandono, antecedente de consumo de alcohol y antecedente de consumo de drogas ilícitas se asocian a un mayor riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en el Hospital de Huaycán.

## VII. RECOMENDACIONES

Considerando la relevancia de esta investigación y en función de los resultados obtenidos se formulan algunas sugerencias.

- Fortalecer las actividades de promoción y prevención de la Diabetes mellitus tipo 2 con el fin de prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad y por consiguiente disminuir el riesgo de tuberculosis pulmonar y la posibilidad de desarrollar multidrogorresistencia.
- Impulsar el adecuado llenado de las fuentes secundarias de información, que permita a futuras investigaciones explorar si el control glicémico en los pacientes diabéticos influye en la resistencia a los medicamentos antituberculosos.
- En pacientes con comorbilidad TB-DM, establecer planes de manejo óptimos, realizar un seguimiento más riguroso y promover la identificación temprana de la TB MDR; medidas que podrían conllevar a un mejor pronóstico de estos pacientes.
- Realizar nuevas investigaciones con mejores diseños epidemiológicos y que cuenten con mayor número de pacientes para esclarecer la asociación DM tipo 2- TB MDR y confirmar nuestros resultados.
- En los pacientes con tuberculosis y sus contactos, garantizar la educación en salud acerca de otros factores que incrementan el riesgo de multidrogorresistencia tales como tener contacto con persona con TB MDR, llevar un tratamiento irregular, abandonar el tratamiento, fracasar en tratamiento con esquema sensible y consumir alcohol o drogas; con el propósito de realizar intervenciones enfocadas en dichos factores.

## VIII. REFERENCIAS

- Acevedo, GA., Vega, A., y Ribón, W. (2013). Tuberculosis Multidrogorresistente. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 45(3), 87-92. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-08072013000300010&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072013000300010&lng=en&tlng=es).
- Adigun, R. y Singh, R. (5 de enero del 2022). *Tuberculosis*. StatPearls, Treasure Island. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>.
- Aguayo, M. (2021). *Relación entre las Conductas Disruptivas y el Aprendizaje del Área de Educación para el Trabajo de los Estudiantes del 4° grado de Educación Secundaria de la Institución Educativa Mixto “Huaycán” - 2018*. [Tesis de posgrado, Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle]. Repositorio institucional UNE. <https://repositorio.une.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14039/5626/Miguel%20%C3%81ngel%20AGUAYO%20MEDINA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Alarcón, V., Alarcón, E., Figueroa, C. y Mendoza-Ticona, A. (2017). Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 34(2):299-310. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384>
- Alene, K. A., Viney, K., McBryde, E. S., Gray, D. J., Melku, M., y Clements, A. (2019). Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in northwest Ethiopia: A case-control study [Factores de riesgo de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos en el noroeste de Etiopía: un estudio de casos y controles]. *Transboundary and emerging diseases*, 66(4), 1611–1618. <https://doi.org/10.1111/tbed.13188>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022a). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 [2. Clasificación

y diagnóstico de la diabetes: estándares de atención médica en diabetes—2022]. *Diabetes Care*;45(Suppl. 1): S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.

American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022b). 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 [6. Metas glucémicas: estándares de atención médica en diabetes—2022]. *Diabetes Care*;45(Suppl. 1):S83–S96. <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>.

Antonio-Arques, V., Franch-Nadal, J. y Caylà, JA. (2021). Diabetes y tuberculosis: una sindemia complicada por el COVID-19. *Medicina clínica*, 157 (6), 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.04.004>.

Arias, M. (2022). *Diabetes Mellitus II como factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente Red Trujillo 2010-2019*. [Tesis de postgrado, Universidad San Ignacio de Loyola]. Repositorio Institucional USIL. <https://repositorio.usil.edu.pe/server/api/core/bitstreams/1702d60c-1f4e-4941-abc0-3e3af78fd952/content>

Avalos-Rodríguez, A. C., Imán-Izquierdo, F. JC., Virú-Loza, M. A., Cabrera-Rivero, J., Zárate-Robles, A. E., Meza-Monterrey, M. C., Ñaupari-Meza, B. A., Figueroa-Bravo, W. T., Cajas-Socualaya, M. K., CastroTrujillo, H. P., y Zapata-Susanívar, T. M. (2014). Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*, 75(3), 233-236. <https://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i3.9775>

Ayalign, B., Negash, M., Genetu, M., Wondmagegn, T. y Shibabaw, T. (2019). Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis [Impactos inmunológicos de la diabetes en la susceptibilidad de Mycobacterium

- tuberculosis]. *Journal of immunology research*, 2019.  
<https://doi.org/10.1155/2019/6196532>
- Baghaei, P., Tabarsi, P., Javanmard, P., Farnia, P., Marjani, M., Moniri, A., Masjedi, M. R., y Velayati, A. A. (2016). Impact of diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance in new cases of tuberculosis [Impacto de la diabetes mellitus en la farmacoresistencia de la tuberculosis en nuevos casos de tuberculosis]. *Journal of global antimicrobial resistance*, 4, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.11.006>
- Bazán-Ruiz, S., Ancajima-More, E. J., Lachira Albán, A. y Mejía, C. R. (2019). Factores asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en el departamento de Piura, Perú 2009-2014. *Infectio*, 23(1), 10-15.  
<https://doi.org/10.22354/in.v23i1.749>
- Bravo-Gutiérrez, J. y Salinas-Salas, C. (2018). Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogoresistente en el Hospital II Vitarte Essalud durante el periodo Enero del 2010 - Diciembre 2016. *Rev. Fac. Med. Hum*, 18(1), 10-15.  
<https://doi.org/10.25176/RFMH.v18.n1.1263>.
- Calderon, R. I., Arriaga, M. B., Lopez, K., Barreda, N. N., Sanabria, O. M., Fróes Neto, J. F., Araújo, D. N., Lecca, L., y Andrade, B. B. (2019). High prevalence and heterogeneity of Dysglycemia in patients with tuberculosis from Peru: a prospective cohort study [Alta prevalencia y heterogeneidad de disglucemia en pacientes con tuberculosis del Perú: un estudio de cohorte prospectivo]. *BMC infectious diseases*, 19(1), 799.  
<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4416-2>
- Caminero-Luna, JA. (2016). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev. Clin. Esp*, 216(2), 76-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>.

- Castañeda, E. (2021). *Factores de riesgo asociados a la tuberculosis drogorresistente en la región Cusco 2015*. [Tesis de postgrado. Universidad Católica de Santa María]. Repositorio institucional UCSM. <https://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/20.500.12920/11358>
- Chávez, T. (2017). *Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo asociado a Tuberculosis pulmonar Multidrogorresistente (TB-MDR) en pacientes adultos*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Trujillo]. Repositorio Institucional UNT: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/9112>.
- Crispín, V., Roque, M., Salazar, M. E., Ruiz, J. R., Ortiz, J., Almonacid, A., Pérez León, J. R., Abarca, F., y Almonacid, R. D. (2012). Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en establecimientos de salud urbano marginales 2006-2008. *Ciencia E Investigación*, 15(1), 25–29. <https://doi.org/10.15381/ci.v15i1.3181>
- Cotrado, J. (2020). *Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en Tacna Perú 2012-2018*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann - Tacna]. Repositorio Institucional UNJBG. <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/3993>
- Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (2020). *Sala situacional de la tuberculosis*. <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>.
- Farías-Curtidor, L. E., Mejía-Bernal, C. P., Osorio-Carmona, G. I., Pérez-Peña, L. J., y Preciado-Aponte, C. (2016). Factores de riesgo para el desarrollo de Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia, 2008 a 2011. *Revista de Salud Pública*, 18(6). <https://doi.org/10.15446/rsap.v18n6.38871>.

- Faustini, A., Hall, A. J., y Perucci, C. A. (2006). Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review [Factores de riesgo para la tuberculosis resistente a múltiples fármacos en Europa: una revisión sistemática]. *Thorax*, 61(2), 158–163. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045963>
- Fregona, G., Cosme, LB., Moreira, CMM., Bussular, JL., Dettoni, VV., Dalcolmo, MP., Zandonade, E. y Maciel, ELN. (2017). Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil [Factores de riesgo asociados a la tuberculosis multidrogorresistente en Espírito Santo, Brasil]. *Rev Saude Publica*, 51(41). <https://www.scielo.br/j/rsp/a/zfqpXScJYvXzwpFS4W9drdP/?lang=en>
- Gómez-Gómez, A., Magaña-Aquino, M., López-Meza, S., Aranda-Álvarez, M., Díaz-Ornelas, D. E., Hernández-Segura, M. G., Salazar-Lezama, M. Á., Castellanos-Joya, M., y Noyola, D. E. (2015). Diabetes and Other Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in a Mexican Population with Pulmonary Tuberculosis: Case Control Study [Diabetes y otros factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en una población mexicana con tuberculosis pulmonar: estudio de casos y controles]. *Archives of medical research*, 46(2), 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.01.006>
- Gutarra, A. y Ramos, M. (2015). *Factores de riesgo asociados a tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-Callao - Perú*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional del Centro del Perú]. Repositorio Institucional UNCP. <https://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/604>
- Higuita-Gutiérrez, L. F., Arango-Franco, C. A., y Cardona-Arias, J. A. (2018). Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y

controles. *Revista Española de Salud Pública*, 92.  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113557272018000100505&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113557272018000100505&lng=es&tlng=es).

Huang, D., Wang, Y., Wang, Y. y Liang, Z. (2020). The impact of diabetes mellitus on drug resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [El impacto de la diabetes mellitus en la resistencia a los medicamentos en pacientes con tuberculosis recién diagnosticada: una revisión sistemática y un metanálisis]. *Annals of palliative medicine*, 9(2), 152–162.  
<https://doi.org/10.21037/apm.2020.02.16>

Huangfu, P., Ugarte-Gil, C., Golub, J., Pearson, F. y Critchley, J. (2019). The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis [Los efectos de la diabetes en los resultados del tratamiento de la tuberculosis: una revisión sistemática actualizada y un metanálisis]. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 23(7), 783–796. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0433>

Huapaya, R. (2018). *Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del centro de salud San Cosme - La Victoria 2016 y 2017*. [Tesis de pregrado. Universidad Ricardo Palma]. Repositorio Institucional URP.  
<https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/1406>

Instituto Nacional de Estadística (29 de octubre del 2012). *Concepto: Ingresos monetarios mensuales regulares del hogar*.  
<https://www.ine.es/DEFIne/es/concepto.htm?c=4620&op=30458&p=1&n=20>

Instituto Nacional de Estadística e Informática (13 de mayo del 2022). *Perú: Enfermedades transmisibles y no transmisibles, 2021*. <https://www.gob.pe/institucion/inei/informes-publicaciones/2983123-peru-enfermedades-no-transmisibles-y-transmisibles-2021>.

International Diabetes Federation (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10<sup>th</sup> Edition*. <https://diabetesatlas.org/>.

Koo, H. K., Min, J., Kim, H. W., Lee, J., Kim, J. S., Park, J. S., y Lee, S. S. (2020). Prediction of treatment failure and compliance in patients with tuberculosis [Predicción del fracaso y cumplimiento del tratamiento en pacientes con tuberculosis]. *BMC infectious diseases*, 20(1), 622. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05350-7>

Lazcano-Ponce, E, Salazar-Martínez, E, y Hernández-Avila, M. (2001). Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de México*, 43(2), 135-150. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342001000200009&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000200009&lng=es&tlng=es).

Liu, Q., Li, W., Xue, M., Chen, Y., Du, X., Wang, C., Han, L., Tang, Y., Feng, Y., Tao, C., y He, J. Q. (2017). Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis [La diabetes mellitus y el riesgo de tuberculosis resistente a múltiples fármacos: un metanálisis]. *Scientific reports*, 7(1), 1090. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01213-5>.

Lozano, J. A. (2002). Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Offarm.* 21(8). <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13035870>.

Magee, M. J., Bloss, E., Shin, S. S., Contreras, C., Huaman, H. A., Ticona, J. C., Bayona, J., Bonilla, C., Yagui, M., Jave, O., y Cegielski, J. P. (2013). Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru

[Características clínicas, farmacorresistencia y resultados del tratamiento en pacientes tuberculosos con diabetes en el Perú]. *International journal of infectious diseases: Official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 17(6). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.029>.

Mendoza, C. (2014). 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*, 5(1), 35-40. [https://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/13/A3\\_ESP.pdf](https://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/13/A3_ESP.pdf)

Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología (2016). *Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú, 2015*. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>

Ministerio de Salud – Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (2016). *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención*. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>

Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (2021). *Memoria 2016-2020. Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis – DPCTB*. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/5626.pdf>.

Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas (2013). *Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis*. <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>

Ministerio de Salud. Unidad de epidemiología y salud ambiental (2021). *Análisis situacional de salud 2021 del Hospital de Huaycán*.

[https://www.hospitalhuaycan.gob.pe/SIESMAR/Archivos/epidemiologia/3.5.0.0/Analisis\\_Situacional-0912211271646644.pdf](https://www.hospitalhuaycan.gob.pe/SIESMAR/Archivos/epidemiologia/3.5.0.0/Analisis_Situacional-0912211271646644.pdf)

Montalvo-Otivo, R., Ramírez-Breña, M., Bruno-Huamán, A., Damián-Mucha, M., Vilchez-Bravo, S., y Quisurco-Cárdenas, M. (2020). Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú. *Revista de la Facultad de Medicina*, 68(2), 245-250. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715>

Montes, K., Atluri, H., Silvestre Tuch, H., Ramirez, L., Paiz, J., Hesse Lopez, A., Bailey, T. C., Spec, A., y Mejia-Chew, C. (2021). Risk factors for mortality and multidrug resistance in pulmonary tuberculosis in Guatemala: A retrospective analysis of mandatory reporting [Factores de riesgo de mortalidad y multidrogorresistencia en tuberculosis pulmonar en Guatemala: un análisis retrospectivo de la notificación obligatoria]. *Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases*, 25, 100287. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100287>

Montiel, I., Alarcón, E., Aguirre, S., Sequera, G., y Marín, D. (2020). Factores asociados al resultado de tratamiento no exitoso de pacientes con tuberculosis sensible en Paraguay. *Revista panamericana de salud publica*, 44, e89. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.89>

Organización Mundial de la Salud (14 de octubre del 2021a). Global Tuberculosis Report 2021 [Informe mundial sobre tuberculosis 2021]. Geneva <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021>

Organización Mundial de la Salud (14 de octubre del 2021b). Global Tuberculosis Report 2021 [Informe mundial sobre tuberculosis 2021]. Tuberculosis y diabetes. <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021/featured-topics/tb-diabetes>.

Organización Mundial de la Salud (14 de octubre del 2021c). *Tuberculosis*.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

Organización Mundial de la Salud (27 de julio de 2022). *Infección por el VIH*.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

Organización Panamericana de la Salud (2021). *Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020*. Washington, D.C. <https://doi.org/10.37774/9789275324479>.

Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (s.f.). *Diabetes*.  
<https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.

Pedraza, D. F. (2004). Estado nutricional como factor y resultado de la seguridad alimentaria y nutricional y sus representaciones en Brasil. *Revista de Salud Pública*, 6(2), 140-155.  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642004000200002&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642004000200002&lng=en&tlng=es).

Portugal, W. (2021). *Factores asociados a tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) en pacientes con tuberculosis de la Región Callao*. [Tesis de postgrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Repositorio institucional UNMSM.  
[https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16641/Portugal\\_bw.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16641/Portugal_bw.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Pradipta, I. S., Forsman, L. D., Bruchfeld, J., Hak, E., y Alffenaar, J. W. (2018). Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis [Factores de riesgo de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos: una revisión sistemática global y un metanálisis]. *The Journal of infection*, 77(6), 469–478.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.10.004>.

- Ragan, E. J., Kleinman, M. B., Sweigart, B., Gnatienko, N., Parry, C. D., Horsburgh, C. R., LaValley, M. P., Myers, B. y Jacobson, K. R. (2020). The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis [El impacto del consumo de alcohol en los resultados del tratamiento de la tuberculosis: una revisión sistemática y un metanálisis]. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 24(1), 73–82. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0080>
- Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA (17 de agosto del 2018). Ministerio de Salud.
- Rivera, O., Benites, S., Mendigure, J. y Bonilla, CA. (2019). Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú. *Biomédica, Revista del Instituto Nacional de Salud*, 39(Supl. 2):44-7. <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4564>
- Rojas, M. (2017) *Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región la libertad en los años 2011-2016*. [Tesis de pregrado, Universidad Privada Antenor Orrego]. Repositorio Institucional UPAO: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/2978>.
- Rojas, N. (2021) *Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en Perú*. [Tesis de pregrado, Universidad Privada Antenor Orrego]. Repositorio Institucional UPAO: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/7814>.
- Rucoba-García, A. y Niño-Velázquez, E. (2010). Ingreso familiar como método de medición de la pobreza: estudio de caso en dos localidades rurales de Tepetlaoxtoc. *Economía, sociedad y territorio*, 10(34), 781-812. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-84212010000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-84212010000300008&lng=es&tlng=es).

- Rumende, C. M. (2018). Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis [Factores de riesgo de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos]. *Acta Medica Indonesiana*, 50(1) :1-2. <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/785/296>.
- Saktiawati, A. y Subronto, Y. W. (2018). Influence of Diabetes Mellitus on the Development of Multi Drug Resistant-Tuberculosis in Yogyakarta [Influencia de la diabetes mellitus en el desarrollo de tuberculosis resistente a múltiples fármacos en Yogyakarta]. *Acta médica Indonesiana*, 50(1),11–17. <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/454/pdf>.
- Song, W. M., Li, Y. F., Liu, J. Y., Tao, N. N., Liu, Y., Zhang, Q. Y., Xu, T. T., Li, S. J., An, Q. Q., Liu, S. Q., Yu, C. B., Gao, L., Yu, C. X., Zhang, M., y Li, H. C. (2020). Drug resistance of previously treated tuberculosis patients with diabetes mellitus in Shandong, China [Resistencia a los medicamentos de pacientes con diabetes mellitus tratados previamente con tuberculosis en Shandong, China]. *Respiratory medicine*, 163, 105897. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105897>
- Song, W. M., Guo, J., Xu, T. T., Li, S. J., Liu, J. Y., Tao, N. N., Liu, Y., Zhang, Q. Y., Liu, S. Q., An, Q. Q., Li, Y. F., Yu, C. B., Dong, J. H., y Li, H. C. (2021). Association between body mass index and newly diagnosed drug-resistant pulmonary tuberculosis in Shandong, China from 2004 to 2019 [Asociación entre el índice de masa corporal y la tuberculosis pulmonar resistente a los medicamentos recién diagnosticada en Shandong, China, de 2004 a 2019]. *BMC pulmonary medicine*, 21(1), 399. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01774-2>
- Soto-Cabezas, M. G., Chávez-Pachas, A. M., Arrasco-Alegre, J. C., y Yagui-Moscoso, M. J. A. (2016). Tuberculosis en trabajadores de salud en el Perú, 2013-2015. *Revista*

*Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 33(4), 607-615.

<https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2542>

Suárez-García, I., Rodríguez-Blanco, A., Vidal-Pérez, J. L., García-Viejo, M. A., Jaras-Hernández, M. J., López, O., y Noguero-Asensio, A. (2009). Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain [Factores de riesgo de tuberculosis multirresistente en una unidad de tuberculosis de Madrid, España]. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 28(4), 325–330. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0627-y>

Tegegne, B. S., Mengesha, M. M., Teferra, A. A., Awoke, M. A. y Habtewold, T. D. (2018). Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis [Asociación entre diabetes mellitus y tuberculosis multirresistente: evidencia de una revisión sistemática y metanálisis]. *Systematic reviews*, 7(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0828-0>

Ugarte-Gil, C., Alisjahbana, B., Ronacher, K., Riza, A. L., Koesoemadinata, R. C., Malherbe, S. T., Cioboata, R., Llontop, J. C., Kleyhans, L., Lopez, S., Santoso, P., Marius, C., Villaizan, K., Ruslami, R., Walzl, G., Panduru, N. M., Dockrell, H. M., Hill, P. C., McAllister, S., Pearson, F., ... van Crevel, R. (2020). Diabetes Mellitus Among Pulmonary Tuberculosis Patients From 4 Tuberculosis-endemic Countries: The TANDEM Study [Diabetes mellitus entre pacientes con tuberculosis pulmonar de 4 países con tuberculosis endémica: el estudio TANDEM]. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(5), 780–788. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz284>

- Ugarte-Gil, C., Curisinche, M, Herrera-Flores, E, Hernandez, H, y Rios, J. (2021). Situación de la comorbilidad tuberculosis y diabetes en personas adultas en el Perú, 2016-2018. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 38(2), 254-260. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6764>.
- Villamar, C. (2020). *Factores de riesgo que incrementan el índice de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018*. [Tesis de pregrado. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil]. Repositorio institucional UCSG. <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/14836>
- Zhang, H., Li, X., Xin, H., Li, H., Li, M., Lu, W., Bai, L., Wang, X., Liu, J., Jin, Q., y Gao, L. (2017). Association of Body Mass Index with the Tuberculosis Infection: a Population-based Study among 17796 Adults in Rural China [Asociación del Índice de Masa Corporal con la Infección de Tuberculosis: un Estudio Basado en la Población entre 17796 Adultos en la China Rural]. *Scientific reports*, 7, 41933. <https://doi.org/10.1038/srep41933>

## IX. ANEXOS

## ANEXO A

## MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS / VARIABLES	METODOLOGÍA
<b>Problema general</b>	<b>Objetivo general</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>Tipo de estudio</b>
¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán?	Identificar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.	<p><b>H1:</b> La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.</p> <p><b>H0:</b> La diabetes mellitus tipo 2 no es un factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuantitativo</li> <li>- Observacional</li> <li>- Casos y controles</li> </ul> <p><b>Ámbito temporal y espacial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Temporal:</i> enero 2015 a diciembre 2021</li> <li>- <i>Espacial:</i> Hospital de Huaycán</li> </ul>
<b>Problemas específicos</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>Variables</b>	<b>Población y muestra</b>
¿Cuál es la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán?	Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán.	<p><b>Variable Independiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus tipo 2</li> </ul> <p><b>Variable Dependiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tuberculosis pulmonar multidrogorresistente</li> </ul> <p><b>Variables Intervinientes</b></p> <p><u>Características socio-económicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Población:</i> Pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el Hospital de Huaycán y que</li> </ul>

<p>¿Existen diferencias significativas en la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 entre pacientes con tuberculosis multidrogorresistente y en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán?</p>	<p>Comparar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente y en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad</li> <li>- Grado de instrucción</li> <li>- Ocupación</li> <li>- Estado Civil</li> <li>- Ingreso mensual promedio familiar</li> </ul> <p><u>Características epidemiológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contacto con TBC MDR</li> <li>- Contacto con TB sensible</li> <li>- Familiar fallecido por TB</li> </ul> <p><u>Características farmacológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento irregular y/o abandono</li> <li>- Fracaso a esquema de primera línea</li> <li>- Antecedente de TBC pansensible curada</li> </ul> <p><u>Características clínicas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado nutricional</li> <li>- Infección por VIH</li> <li>- Consumo de alcohol</li> <li>- Consumo de drogas ilícitas</li> </ul> <p><u>Características de la Diabetes Mellitus tipo 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo de enfermedad</li> <li>- Control de la enfermedad</li> </ul>	<p>cumplan con los criterios de selección</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muestra:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Casos: 66 pacientes con TBC MDR</li> <li>o Controles: 198 pacientes con TBC sensible</li> </ul> </li> </ul>
<p>¿Cuáles son otros factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán?</p>	<p>Analizar otros factores de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán.</p>		<p><b>Técnica e instrumentos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Técnica:</b> Observación (Historias clínicas)</li> <li>- <b>Instrumento:</b> ficha de recolección de datos</li> </ul>
<p>¿Cuál es la frecuencia de diabetes mellitus no controlada en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán?</p>	<p>Determinar la frecuencia de diabetes mellitus no controlada en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente y tuberculosis pulmonar sensible del programa de TBC del Hospital de Huaycán.</p>		<p><b>Análisis de datos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis descriptivo, bivariado y multivariado: tablas y figuras estadísticas</li> </ul>

**ANEXO B**  
**OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	ÍNDICES	INSTRUMENTOS
<b>INDEPENDIENTE</b>					
Diabetes mellitus tipo 2	Paciente con antecedente de diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 2 o diagnóstico de novo.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
<b>DEPENDIENTE</b>					
Tuberculosis multidrogorresistente	Paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, con resultado de prueba de sensibilidad rápida y/o convencional resistente a isoniacida y rifampicina.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
<b>INTERVINIENTES</b>					
Sexo	Paciente cuyo sexo biológico es masculino o femenino	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Masculino Femenino	Ficha de recolección de datos
Edad	Edad cronológica en años cumplidos por el paciente.	Cuantitativa	Discreta	Años	Ficha de recolección de datos
Grado de instrucción	Es el grado más elevado de estudio de la persona consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Ordinal	1. Primaria completa 2. Primaria incompleta 3. Secundaria completa 4. Secundaria incompleta 5. Superior completa 6. Superior incompleta	Ficha de recolección de datos
Estado civil	Situación de convivencia administrativamente reconocida de las personas en el momento en que se realiza la recogida de información.	Cualitativa	Nominal	Soltero Casado Conviviente Viudo	Ficha de recolección de datos

				Divorciado/Separado	
Ocupación	Actividad con sentido en la que la persona participa cotidianamente y que puede ser nombrada por la cultura.	Cualitativa	Nominal	-No trabaja ni estudia -Trabaja -Estudia -Trabaja y Estudia	Ficha de recolección de datos
Ingreso mensual promedio familiar	Ingresos monetarios percibidos regularmente por el hogar, por medio de la cual se evalúa la incidencia de pobreza, consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	-No pobreza -Pobreza no extrema - Pobreza extrema	Ficha de recolección de datos
Estado nutricional	Relación entre peso y talla (IMC: kg/m <sup>2</sup> ) del paciente para identificar bajo peso, adecuado, sobrepeso u obesidad	Cuantitativa	Continua	Bajo peso $\leq 18.4$ Normal 18.5- 24,99 Sobrepeso 25 -29.99 Obesidad $\geq 30$	Ficha de recolección de datos
Contacto con persona TB MDR	Paciente que tiene o ha tenido exposición a una persona con diagnóstico de TB MDR confirmada.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Contacto con TB sensible	Persona expuesta o que ha sido expuesta a un caso índice diagnosticado de TB sensible en los tres últimos meses antes del diagnóstico.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Familiar fallecido por TB	Persona que tiene el antecedente de tener un familiar fallecido por tuberculosis.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Antecedente de TB sensible curada	Paciente con antecedente de haber sido dado de alta de TB sensible a fármacos de primera línea.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Fracaso a esquema de primera línea	Paciente que reingresa a un nuevo esquema de manejo luego de haber sido catalogado como fracaso terapéutico de un esquema de primera línea.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos

Antecedente de tratamiento irregular y/o abandono	Paciente con antecedente de tratamiento irregular o aquel cuya condición de egreso de tratamiento previo de TB fue abandono.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Infección por VIH	Paciente con antecedente o diagnóstico de novo de infección VIH positivo.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Consumo de alcohol	Paciente adicto al consumo de alcohol. El dato se obtendrá de las historias clínicas que previamente han sido evaluadas por sus respectivos médicos tratantes.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Consumo de drogas ilícitas	Paciente que consume drogas ilegales. El dato se obtendrá de las historias clínicas que previamente han sido evaluadas por sus respectivos médicos tratantes.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Paciente privado de su libertad	Paciente que se encuentra o se ha encontrado recluido en establecimiento penitenciario, albergue o en comunidades terapéuticas.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Paciente estudiante o trabajador de salud	Persona que realiza o haya realizado actividades preventivas, promocionales, recuperativas o de rehabilitación de salud.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos
Tiempo de enfermedad de diabetes mellitus tipo 2	Tiempo (meses) desde que se realizó el diagnóstico de la enfermedad hasta que es diagnosticado de tuberculosis pulmonar.	Cuantitativa	Discreta	Meses	Ficha de recolección de datos
Control glicémico de diabetes mellitus tipo 2	Mantenimiento de las concentraciones de glucosa: nivel de HbA1c menor a 7 y/o glicemia basal <130 mg/dl.	Cualitativa	Nominal, dicotómica	Sí ( ) No ( )	Ficha de recolección de datos

## ANEXO C

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**TÍTULO: “DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE TBC DEL HOSPITAL DE HUAYCÁN”**

**I. DATOS GENERALES:**

- a. HISTORIA CLÍNICA:
- b. AÑO:

**II. VARIABLE DEPENDIENTE:  
TUBERCULOSIS PULMONAR (TB)**

- ( ) MULTIDROGORRESISTENTE: ISONIACIDA + RIFAMPICINA
- ( ) SENSIBLE

**III. VARIABLE INDEPENDIENTE:  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM TIPO 2)  
SI ( ) NO ( )**

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO ANTES DE TB: ..... meses  
CONTROL DE DM TIPO 2: SI ( ) NO ( )

**IV. VARIABLES INTERVINIENTES***CARACTERÍSTICAS SOCIO-ECONÓMICAS***SEXO**

FEMENINO ( ) MASCULINO ( )

**EDAD**

AÑOS: ...

**GRADO DE INSTRUCCIÓN**

*PRIMARIA*

COMPLETA( ) INCOMPLETA( )

*SECUNDARIA*

COMPLETA( ) INCOMPLETA( )

*SUPERIOR*

COMPLETA( ) INCOMPLETA( )

**INGRESO MENSUAL  
FAMILIAR**

NO POBREZA ( )

POBREZA NO EXTREMA ( )

POBREZA EXTREMA ( )

**OCUPACIÓN:**

NO ESTUDIA NI TRABAJA ( )

ESTUDIA ( )

TRABAJA ( )

ESTUDIA Y TRABAJA ( )

**ESTADO CIVIL**

SOLTERO ( )

CASADO ( )

CONVIVIENTE ( )

VIUDO ( )

SEPARADO/DIVORCIADO ( )

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS:

CONTACTO CON PACIENTE TB MDR

SI ( ) NO ( )

CONTACTO CON TB SENSIBLE

SI ( ) NO ( )

CONTACTO CON FALLECIDO POR TB

SI ( ) NO ( )

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**ESTADO NUTRICIONAL:**

PESO= ..... TALLA=..... IMC= .....

BAJO PESO  $\leq 18.4$  ( )

NORMAL 18.5- 24,99 ( )

SOBREPESO 25 -29.99 ( )

OBESIDAD  $\geq 30$  ( )**HÁBITOS NOCIVOS:**

CONSUMO DE ALCOHOL: SI ( ) NO ( )

CONSUMO DE DROGAS ILÍCITAS: SI ( ) NO ( )

OTROS: .....

**INFECCIÓN VIH POSITIVO:** SI ( ) NO ( )**OTRAS COMORBILIDADES:** .....CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

ANTECEDENTE DE TBC SENSIBLE CURADA SI ( ) NO ( )

TRATAMIENTO IRREGULAR Y/O ABANDONO SI ( ) NO ( )

FRACASO A ESQUEMA DE PRIMERA LÍNEA SI ( ) NO ( )

## ANEXO D

## Aprobación para ejecución del Proyecto de Tesis



PERU

Ministerio  
de SaludMinisterio  
de Promoción y  
Impulsión de la Salud

Hospital de Huaycán

"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

**PROVEÍDO DE INVESTIGACIÓN N° 019-2022***LOS QUE SUSCRIBEN:**DR. MAYCOL LUIS BALDEON CRUZADO**Director del Hospital de Huaycán**Obstetra Lusmila Ais Espinoza Cristobal.**Jefe de la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación.**Dejan Constancia que:**El Bach. Ponce de León Padilla, Elizabeth Sara, ha presentado el estudio de Investigación titulado:*

**“DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO  
FACTOR DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS  
PULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE  
EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE TBC  
DEL HOSPITAL DE HUAYCÁN”**

*El cual ha sido aprobado para su ejecución en nuestra institución, no teniendo valor alguno en acciones en contra del estado.**Lima, 26 de setiembre del 2022*


MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL DE HUAYCÁN  
DR. MAYCOL LUIS BALDEON CRUZADO  
C.O.P. N° 13321  
OBSTETRA