

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA

FACULTAD DE

ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA

ESPECIALIDAD EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA



TESIS DE INVESTIGACIÓN

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y RECIDIVA DE TUBERCULOSIS EN TRABAJADORES CASTRENSES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, PERIODO 2016-2017”

TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Autora: Bach. T.M. Nataly Teresa Alvarado Valdivia

Asesora: Lic. T.M. Rosa Chambe Mamani

Tacna, 2019

Dedicatoria:

Dedico esta tesis de manera especial a mis padres Juan Alvarado y Teresa Valdivia, por siempre confiar en mí y apoyarme en todo momento, sin ustedes no habría logrado desarrollar con éxito mi proyecto de grado.

A mis hermanas Elisa y Anabel por estar conmigo siempre.

A mis sobrinos Cataleia y Cristiano por darme esa alegría inmensa siempre.

A mis amigos Iris, Alexandra, Arlis, Eduardo, Estefany, Marita, Luis, Samuel y todas las personas que estuvieron conmigo dándome ánimos a seguir.

Agradecimientos:

Agradecer a la Universidad Privada de Tacna por haberme aceptado ser parte de ella y abierto las puertas de su seno científico para poder estudiar mi carrera.

A la Escuela Profesional de Tecnología Médica por el apoyo constante que nos brinda a los futuros profesionales.

A la dirección general del Hospital Militar Central por darme la oportunidad de realizar mi tesis en el prestigioso hospital

Al médico-neumólogo Belisario Igreda, a la enfermera encargada del programa de TB, por la paciencia y el apoyo brindado durante el desarrollo de la tesis.

Al Mg. T.M Jaime Rosales por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también haberme tenido toda la paciencia del mundo para guiarme.

“Debemos usar el tiempo sabiamente y darnos cuenta de que siempre es el momento oportuno para hacer las cosas bien”.

Nelson Mandela.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad incapacitante de elevada prevalencia en nuestro país, y afecta a poblaciones en riesgo entre las que destacan los trabajadores castrenses; así mismo, existen datos que sugieren que la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un factor importante en el incremento del riesgo de recidiva de aquellos que padecieron de TB y fueron curados en algún momento de sus vidas. En ese sentido, se diseñó un estudio transversal retrospectivo que tuvo por objetivo estimar el grado de asociación entre la DM2 y recidiva de TB, para el cual se evaluaron 220 trabajadores castrenses como parte del programa de vigilancia de TB del Hospital Central Militar de Lima durante los años 2016 y 2017. La población evaluada tuvo una edad promedio de 23.2 ± 7.8 años y estuvo constituida por varones en un 96.8%. El 56.8% presentó antecedentes de TB extrapulmonar con niveles de adenosin deaminasa 75.8 ± 44.1 U/L. El 11.8% presentó diagnóstico de DM2, mientras que el 5.0% tuvo recidiva de TB. Se encontró asociación significativa ($p < 0.05$) entre DM2 y recidiva de TB, con un Odds Ratio ajustado en regresión logística de 4.3 (IC95: 1.01-18.8). Se concluye que la DM2 es un factor importante en la recidiva de TB en trabajadores castrenses.

Palabras clave: Recidiva, Tuberculosis, Diabetes Mellitus tipo 2, Trabajador castrense (DeCS)

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a disabling disease of high prevalence in our country, and affects at-risk populations among which the military workers stand out; Likewise, there are data that suggest that Diabetes Mellitus type 2 (DM2) is an important factor in increasing the risk of recidivism of those who suffered from TB and were cured at some point in their lives. In this sense, a retrospective cross-sectional study was designed to estimate the degree of association between DM2 and TB recidivism, for which 220 military workers were evaluated as part of the TB surveillance program of the Central Military Hospital of Lima during the years 2016 and 2017. The population evaluated had an average age of 23.2 ± 7.8 years and was constituted by males in 96.8%. 56.8% had a history of extrapulmonary TB with adenosine deaminase levels 75.8 ± 44.1 U / L. 11.8% had a diagnosis of DM2, while 5.0% had TB recurrence. A significant association was found ($p < 0.05$) between DM2 and recidivism of TB, with an Odds Ratio adjusted in logistic regression of 4.3 (IC95: 1.01-18.8). It is concluded that DM2 is an important factor in the recidivism of TB in military workers.

Key words: Recurrence, Tuberculosis, Diabetes Mellitus type 2, Military worker (DeCS)

INDICE	Pagina
PORTADA	1
DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
EPÍGRAFE	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ÍNDICE	7
LISTADO DE TABLAS	9
LISTADO DE GRÁFICOS	10
ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	12
CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1. Fundamentación del problema	13
1.2. Formulación del problema	14
1.3.1. Problema principal	14
1.3.2. Problemas secundarios	14
1.3. Objetivos	15
1.4.1. Objetivo general	15
1.4.2. Objetivos específicos	15
1.4. Justificación e importancia de la investigación	16
1.5. Definición de términos	17
CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
2.1. Antecedentes de la investigación	18
2.2. Marco Teórico	21
2.2.1. Tuberculosis (TB)	21
2.2.2. Diabetes Mellitus como factor de riesgo para TB	26
2.2.3. Métodos de diagnóstico de la TB y DM-2	27
CAPITULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	
3.1. Hipótesis de la investigación	35
3.1.1. Hipótesis	35

3.2. Operacionalización de variables	35
--------------------------------------	----

CAPITULO IV: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Diseño de la investigación	37
4.1.1. Tipo de investigación	37
4.1.2. Nivel de investigación	38
4.1.3. Diseño	38
4.1.4. Método	38
4.2. Ámbito de estudio	39
4.3. Población y muestra	39
4.3.1. Población	39
4.3.2. Criterios de inclusión	39
4.3.3. Criterios de exclusión	39
4.3.4. Elección de los miembros de la muestra	39
4.4. Instrumentos de recolección de datos	40
4.4.1. Instrumentos	40
4.4.2. Criterios de validez y confiabilidad de los instrumentos	40
4.5. Consideraciones éticas	41
4.6. Procedimientos para recolección de datos	41
4.7. Técnicas para el procesamiento y análisis de datos	41

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Resultados	43
5.2. Discusión	47

CONCLUSIONES	50
---------------------	----

RECOMENDACIONES	51
------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA	52
---------------------	----

ANEXOS

Anexo N° 1: Matriz de consistencia	58
Anexo N° 2: Ficha de recolección de datos	60
Anexo N° 3: Juicio por expertos	61
Anexo N° 4: Permiso para ejecución de tesis	64
Anexo N° 5: Gráficos	65

LISTADO DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características descriptivas de las variables cuantitativas de la población de estudio	43
Tabla 2. Características descriptivas de las variables categóricas de la población de estudio	44
Tabla 3. Asociación de recidiva de TB según variables independientes en análisis bivariado	45
Tabla 4. Asociación entre recidiva de TB y Diabetes Mellitus tipo 2 en análisis multivariado.	46

LISTADO DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Proporción de recidiva de TB según sexo	65
Gráfico 2. Proporción de recidiva de TB según grupo etario	66
Gráfico 3. Proporción de recidiva de TB según tipo de órgano afectado	67
Gráfico 4. Proporción de recidiva de TB según niveles de ADA	68
Gráfico 5. Proporción de recidiva de TB según MDR	69
Gráfico 6. Proporción de recidiva de TB según DM2	70

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **ADA:** American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)
- **DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **MDR:** Multidrogo resistencia
- **MINSA:** Ministerio de Salud
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **TB:** Tuberculosis

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad causada por *mycobacterium tuberculosis*, y es una de las diez causas más importante de mortalidad en el mundo (1), y para el caso de Perú, figura dentro de las 20 principales causas de mortalidad (2). Así mismo, es importante señalar que el desarrollo de la tuberculosis está supeditada por la carga bacilar y la proximidad a una persona con tuberculosis activa; pero también participan otros factores de riesgo, entre los que destacan la inmunosupresión, desnutrición, niñez, ocupaciones de salud, y en los últimos años se ha evidenciado en relación a la diabetes mellitus (3).

Recientes estudios han demostrado que la diabetes mellitus no solo es un factor de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis, sino que genera mecanismos fisiopatológicos que conllevan a una inmunosupresión que aumenta el riesgo de fracaso en el tratamiento de personas con tuberculosis, aumentado la recidiva de esta enfermedad (4).

En ese sentido, considerando que la diabetes mellitus es una enfermedad que ha aumentado su prevalencia sustancialmente en los últimos 10 años en Perú (5), resulta importante su estudio en asociación a la recidiva de tuberculosis en pacientes que son monitoreados como parte de un programa de vigilancia, sobre todo en un grupo *sui generis* como lo es el trabajo castrense.

Por lo tanto, la propuesta de tesis estimó el grado de asociación entre la diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis en una población constituida por trabajadores castrenses que fueron atendidos dentro del programa de tuberculosis del Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que hubieron 10,4 millones de casos nuevos y 1,4 millones de muertes como resultado de la tuberculosis (TB) en el año 2015 (6). En el mismo año, se registraron 415 millones de casos y 5.0 millones de muertes debidas a diabetes mellitus (DM) (7). Aproximadamente el 95% de la TB y el 75% de los casos de DM viven en países de bajos y medianos ingresos. En el caso de Perú, la tendencia de la tasa de mortalidad por TB en los últimos 10 años ha sido creciente, alcanzando picos de 3.7 muertes por cada 100 mil habitantes (2). En el año 2015, se reportaron 30988 casos, aunque la tasa de incidencia fue la menor de los últimos 25 años, con un valor de 87.6 nuevos casos por cada 100 mil habitantes (8). Por otra parte, la creciente prevalencia de DM es una amenaza potencial para el control de la TB; esto se viene dando por el envejecimiento de la población, la urbanización, los cambios en la dieta y la reducción de los patrones de actividad física que además resultan en aumento de la obesidad (9). En cuanto a la DM en Perú, se ha reportado una prevalencia del 2.9% en población mayor a 15 años de edad; cifra que llega hasta el 7.0% en personas mayores a 40 años de edad y según regiones (5).

La DM mal controlada aumenta el riesgo de TB y conduce a resultados desfavorables en el tratamiento de la tuberculosis (10, 11). Diversos estudios han evidenciado que la DM aumenta en tres veces el riesgo de TB (riesgo relativo 3,11; IC del 95%: 2,27 a 4,26) (12). Aunque este es el aspecto mejor caracterizado de la asociación entre TB y DM, estos hallazgos presentan una amplia variación entre los estudios con índices de riesgo que oscilan entre 0.99-7.83. Esto ilustra la complejidad del estudio de la DM como un factor de riesgo para la TB dada la heterogeneidad en las poblaciones de DM en

todo el mundo con respecto a su edad, acceso a la atención médica, nivel de control de la glucosa y tipo y cantidad de complicaciones y medicamentos. Además, la co-existencia de DM con otras características del afectado puede sinergizar aún más el riesgo de TB entre pacientes con DM, como se sugiere para DM más fumar, complicaciones micro y macrovasculares de DM e incluso su entorno social (13). Finalmente, los estudios sobre personal castrense en Perú aún son limitados y a nivel internacional, existe poca evidencia que muestra indicadores epidemiológicos sobre la asociación entre DM y TB, aun cuando si existen investigaciones puntuales sobre prevalencia de TB en personal castrense (14-17).

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema principal

- ✓ ¿Cuál es el grado de asociación entre diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis en trabajadores castrenses atendidos en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?

1.2.2. Problemas secundarios

- ✓ ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y diabetes mellitus en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?
- ✓ ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y tiempo de seguimiento en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?
- ✓ ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y niveles de adenosin deaminasa en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?

- ✓ ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y obesidad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?
- ✓ ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y edad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?
- ✓ ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis según sexo en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general

- ✓ Determinar el grado de asociación entre diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis en trabajadores castrenses atendidos en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017

1.3.2. Objetivos específicos

- ✓ Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según diabetes mellitus en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017
- ✓ Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según tiempo de seguimiento en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017
- ✓ Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según niveles de adenosin deaminasa en trabajadores

castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017

- ✓ Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según obesidad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017
- ✓ Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según edad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017
- ✓ Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según sexo en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017

1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

La propuesta de investigación se justifica desde varios contextos. Según el *contexto teórico*, los resultados esperados constituirán una fuente importante de conocimiento para la comunidad científica dentro de los trabajadores castrenses, considerando que es el primer estudio que busca estimar la asociación entre diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis, utilizando una cohorte retrospectiva, diseño importante para obtener resultados que se aproximan de modo más consistente a una asociación de tipo causal, tal cual se señala como una de las características de causalidad epidemiológica según lo establece los criterios de Bradford-Hill (18). Según el *contexto práctico*, la estimación de una asociación significativa entre DM y TB permitirá explicar el posible fracaso terapéutico en personas diagnosticadas con TB y que no llegan a curarse, y aquellos que sí, posteriormente pueden reincidir. Según el *contexto social*, dado que la DM y TB son enfermedades que tienen múltiples poblaciones de riesgo, la confirmación de la asociación entre las dos enfermedades, pone en alerta para tomar

acciones preventivo promocionales en diversos grupos como el personal asistencial de salud, personas que trabajan en espacios confinados, grupos penitenciarios, entre otros. Finalmente, *la relevancia* global del estudio, es la de estimar la asociación entre DM y TB, enfermedades de elevada prevalencia en Perú, y más aún en poblaciones de riesgo como quienes se dedican a la actividad castrense, de tal modo que los hallazgos permitan explicar la recidiva de la TB.

1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- ✓ Castrense: todo lo relacionado a la actividad militar.
- ✓ Diabetes Mellitus: es una alteración metabólica que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas.
- ✓ Factor de riesgo: es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.
- ✓ Hiperglicemia: es la cantidad excesiva de glucosa en la sangre, y el signo básico en todos los tipos de diabetes mellitus, cuando no está controlada o en sus inicios
- ✓ *Mycobacterium tuberculosis*: es una bacteria aerobia estricta y patógena responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis en el mundo.
- ✓ Tuberculosis: es una enfermedad infecciosa que suele afectar a los pulmones y es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*.
- ✓ Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR): se define como la TB que es resistente tanto al isoniazida (INH) como a la rifampicina (RMP), dos de los fármacos de primera línea utilizados para tratar la tuberculosis pulmonar.

CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Barron et al. (US, 2017) determinaron la asociación entre la prediabetes y la diabetes con la TB latente utilizando los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. La prevalencia de diabetes fue del 11.4% (IC 95% 9.8-13.0%) y 22.1% (IC 95% 20.5-23.8%) tuvo prediabetes. La prevalencia de infección tuberculosa latente fue del 5,9% (IC del 95%: 4,9 a 7,0%). Después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de TB activa y estado de nacimiento extranjero, las probabilidades de infección latente de TB fueron mayores entre los adultos con diabetes (aOR 1.90, IC 95% 1.15-3.14) en comparación con aquellos sin diabetes. Las probabilidades de TB latente en adultos con prediabetes (aOR 1.15, IC 95% 0.90-1.47) fueron similares a las de aquellos sin diabetes. En conclusión, la diabetes se asoció con la infección latente de TB entre adultos de US, incluso después de ajustar los factores de confusión. Dado que la diabetes aumentó el riesgo de TB activa, los pacientes con diabetes co-prevalente y TB latente pueden ser el blanco para el tratamiento de TB latente (19).

Ahmed et al. (Sudán, 2017) determinaron la asociación entre TB y DM en pacientes sudaneses. Entre las 120 muestras de esputo, 14 (19.4%) hombres y 6 (12.5%) mujeres tenían TB. De los 60 pacientes con DM, 12 tenían TB con DM no controlada, con diferencia significativa ($p=0.000$). La duración media de la diabetes mellitus fue (6.92 ± 6.801 años) y la frecuencia de la DM en los primeros 10 años fue de 47 (78.3%), en (11-20) años fue de 10 (16.7%) y en (21-30) años fue de 3 (5%). En conclusión, se encontró evidencia consistente de un mayor riesgo de TB entre pacientes con DM no controlada (niveles altos de HbA1c) (20).

Ko et al. (Taiwán, 2016) estimaron la prevalencia de DM entre los pacientes con TB recientemente diagnosticada y determinaron sus factores asociados en una población asiática. Durante 2000-2010, la prevalencia de DM aumentó progresivamente, con una tasa de prevalencia promedio de 27.9%. Los pacientes con edades de 55-64 años tenían la mayor asociación de DM (OR = 3,53) en comparación con los menores de 45 años. Los pacientes con TB con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, hipertensión, dislipidemia, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática fueron más propensos a asociarse con DM (OR = 1.27, 1.23, 1.30, 2.32, 3.26, 1.6 y 1.68, respectivamente) en comparación con aquellos sin las variables. Concluyeron que la prevalencia de DM entre los pacientes con TB en Taiwán fue alta y tendió a aumentar en la última década. Clínicamente, la investigación sobre la historia de la DM y el cribado rutinario para aquellos sin antecedentes de DM entre los pacientes con TB debe llevarse a cabo en Taiwán (21).

Pereira et al. (Brasil, 2016) estimaron la asociación entre DM y TB. La edad promedio de los 323 casos fue de 38.5 ± 14.2 años y de los controles, 38.5 ± 14.3 años. Entre los casos y controles, la mayoría de los sujetos (61%) eran varones. En el análisis univariado encontramos asociación entre la aparición de DM y TB (OR = 2,37; IC del 95%: 1,04 a 5,42), que siguió siendo estadísticamente significativa después del ajuste para posibles factores de confusión (OR = 3,12; IC del 95%: 1,12 a 7,94). Concluyeron que la asociación entre la DM y TB puede obstaculizar el control de la tuberculosis, contribuyendo al mantenimiento de la carga de la enfermedad. La situación exige una mayor detección temprana de la DM entre las personas con TB, en un intento por mejorar las estrategias de control de la enfermedad (22).

Peeling et al. (UK, 2015) investigaron la asociación entre la DM y el riesgo de TB en una cohorte de Reino Unido. Los resultados mostraron que durante un poco menos de 7 millones de años-persona de seguimiento, se identificaron 969 casos de TB. La incidencia de TB fue mayor entre los pacientes con DM en comparación con el grupo no expuesto: 16.2 y 13.5 casos por 100,000 años-persona, respectivamente. Después del ajuste para posibles factores de confusión, la asociación entre DM y TB se mantuvo (RR ajustado 1.30, IC 95% 1.01 a 1.67, P = 0.04). No hubo evidencia de que la edad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la gravedad de la DM afectaran la asociación entre DM y TB. Los pacientes con DM con las tasas más bajas y más altas de control de enfermedades crónicas tenían un mayor riesgo de TB ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). En conclusión, la DM como factor de riesgo independiente se asocia con un aumento moderado del riesgo general de TB y es poco probable que sea una causa suficiente para detectar la presencia de TB latente (23).

Pin-Hui et al. (Taiwán, 2014) investigaron la asociación entre la DM y la recaída de TB utilizando el registro nacional de TB en Taiwán. Llevamos a cabo un estudio de casos y controles anidado dentro de una cohorte nacional de todos los casos incidentes de TB pulmonar que se notificaron durante 2006-2007 y que habían completado el tratamiento antituberculoso. La recaída de TB fue confirmada por hallazgos bacteriológicos o patológicos. Se identificaron un total de 305 casos de recaída después de una mediana de seguimiento de 3 años (tasa de recaída: 488 por 100,000 persona-año, intervalo de confianza (IC) del 95%: 434-546). La presencia de DM durante el tratamiento antituberculoso previo fue del 34,0% y del 22,7% en los casos y los controles, respectivamente. Después de ajustar por otros posibles factores de confusión, la DM se asoció con un mayor riesgo de recaída de TB (OR ajustada: 1.96, IC 95%: 1.22-3.15). Solo un tercio de los pacientes con DM-TB en nuestro estudio recibió

monitorización glucémica utilizando HbA1c durante el tratamiento antituberculoso. La presencia de DM se asoció de forma independiente con el riesgo de recaída de tuberculosis. Los programas de TB deben considerar seriamente el control riguroso de la glucosa en pacientes con DM-TB (24).

Adeyeye et al. (Nigeria, 2013) evaluaron la coexistencia de DM y TB en personas con TB establecida. La prevalencia de DM entre los pacientes con TB fue del 5.7%. Aproximadamente la mitad de los diabéticos fueron diagnosticados (2.8%) en la evaluación. La edad media de los participantes fue 34.9 ± 13.21 años; la duración media de los síntomas de la tuberculosis fue de $9,65 \pm 9,49$ meses. La pérdida de peso (kg) fue el síntoma predominante en el 94% de los pacientes. No hubo diferencias significativas en la positividad del esputo y la duración de la tos entre los pacientes con TB-DM y aquellos con TB solo. Concluyeron que la DM es una característica comórbida importante que debe buscarse en pacientes con TB. Este estudio vuelve a hacerse eco de la necesidad de crear conciencia sobre la detección de DM en personas con TB (25).

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Tuberculosis (TB)

La TB es una enfermedad de la antigüedad, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta principalmente a los pulmones. Es un importante problema de salud pública, con aproximadamente 9 millones de nuevos casos y 2 millones de muertes que se calcula ocurren cada año. Los pacientes con tuberculosis pulmonar cuyo esputo es bacilífero para *M. tuberculosis* constituyen la principal fuente de infección en las comunidades. Alrededor del 5% -10% de las personas infectadas es probable que desarrollen TB sintomática durante su vida (26). Sin embargo, existen múltiples factores que aumentan el riesgo de adquirir la TB, entre las que destacan:

a. Carga Bacilar: Los estudios epidemiológicos realizados a mediados del siglo XX han demostrado que los casos de frotis positivo son más infecciosos que los demás (27). Un paciente con esputo positivo no tratado puede infectar a aproximadamente 10 individuos por año, y cada caso positivo de frotis puede conducir a dos nuevos casos de TB, al menos uno de los cuales será infeccioso (28). La concentración de bacilos en el esputo de un caso de TB se correlaciona positivamente con la infectividad del paciente con TB. Un estudio prospectivo de 803 contactos domiciliarios de 174 pacientes con TB en República Dominicana, mostró que las probabilidades de positividad de TST (Prueba de tuberculina) para los contactos con un frotis de esputo índice caso 1-10 (bacilos por campo) y >10 (bacilos por campo) en comparación con 0 (bacilos por campo) fueron 1,98 (IC = 0,75 - 5,23) y 5,88 (IC = 1,60-21,3), lo que muestra claramente que ser un contacto de un paciente índice con esputo de grado más alto se asoció con una mayor probabilidad de tener una TST positiva (29). Otro estudio comparó las tasas de infección y enfermedad, las cuales indican claramente que la prevalencia de infección y enfermedad es más alta entre los contactos de casos con frotis positivo que con frotis negativo, pero las tasas fueron más altas entre frotis negativo en comparación con la población general (30).

b. Proximidad a un caso:

Los contactos cercanos de casos de tuberculosis infecciosa, incluidos los contactos en el hogar, trabajadores de salud, personas con trabajos en espacios confinados, entre otros, corren un mayor riesgo de infectarse con *Mycobacterium tuberculosis* y desarrollar tuberculosis primaria activa.

El riesgo de enfermedad tuberculosa en individuos con TB (diagnosticados con prueba de tuberculina positiva) en relación

con una persona sin factores de riesgo varía en varias órdenes de magnitud. Diversos estudios han afirmado este hallazgo. En dos ensayos clínicos controlados de Ferebee et al. que examinaron la eficacia del tratamiento de la TB entre los contactos de personas con TB activa y entre pacientes en hospitales psiquiátricos, las pruebas cutáneas de tuberculina de 1472 participantes en los grupos con placebo de los ensayos se convirtieron de negativa a positiva. Entre las personas cuyas pruebas convirtieron, 19 desarrollaron la enfermedad en el primer año de seguimiento (12,9 casos por 1000 años-persona) en comparación con 17 personas en los 7 años posteriores de seguimiento (1,6 casos por 1,000 personas-años). Una clara demostración de la influencia de la proximidad a un caso infeccioso se demostró en una investigación de brote de avión. Los pasajeros sentados dentro de las dos filas del paciente con TB índice tenían más probabilidades de tener una prueba cutánea de tuberculina positiva en comparación con aquellos en el resto de la sección (30.8% versus 3.6%, RR = 8.5, IC = 1.7-41.3) (31).

Por lo tanto, los esfuerzos para identificar contactos se han dirigido a los miembros de hogares con casos de TB, con la probabilidad de que la infección aumente con la proximidad. Pero la importancia de la transmisión comunitaria de la TB ha estado bajo debate durante mucho tiempo; se planteó el problema de las dificultades para definir contactos de un caso y se hizo hincapié en la necesidad de extender la definición del término "contacto" a un mayor número de personas asociadas con cada paciente, lo que implica que la transmisión ocurre más allá de los hogares. El número de casos de infección en un grupo de exposición particular (definido por la cercanía al caso fuente) es el producto del riesgo y el número de personas en el grupo. Así, un gran número de personas con un riesgo pequeño puede dar lugar a más casos que un pequeño número de personas en alto riesgo,

parece haber más casos de infección en el gran grupo de personas distantes, contactos de bajo riesgo que en el pequeño grupo de contactos cercanos de alto riesgo. El rastreo convencional de contactos generalmente identifica contactos cercanos de alto riesgo y, por lo tanto, identifica solo a una minoría de contactos infectados (20%), si es más alto, el círculo de rastreo debe ampliarse (32).

- c. Condiciones inmunosupresivas: La coinfección por VIH es el factor de riesgo inmunosupresor más potente para desarrollar la enfermedad activa de la tuberculosis (33). La coinfección por el VIH aumenta en gran medida las posibilidades de reactivación de la infección latente de TB y aumenta la progresión rápida de la TB después de la infección primaria o la reinfección con TB (34). Los estudios en países con alta prevalencia del VIH también han demostrado que la variación espacial y temporal en la incidencia de la tuberculosis está fuertemente asociada con la prevalencia de la infección por VIH (33). Los estudios individuales realizados tanto en países con TB alta (35) como con baja carga han atribuido el aumento de la incidencia de TB a la infección por VIH.

- d. Desnutrición: La desnutrición (tanto micro y macrodeficiencia) aumenta el riesgo de TB debido a una respuesta inmune deteriorada (36). La TB puede conducir a la desnutrición debido a la disminución del apetito y los cambios en los procesos metabólicos. La asociación entre la desnutrición y la TB ha sido demostrada con los ensayos de vacuna BCG realizados en Estados Unidos, a finales de la década de 1960, estimando que los niños desnutridos tienen el doble de probabilidades de contraer la enfermedad tuberculosa que sus compañeros adecuadamente nutridos (37). Sin embargo, diversos investigadores ha evidenciado la relación entre desnutrición y TB con estudios ecológicos, epidemiológicos y animales disponibles

y comentaron que, aunque existen pruebas para relacionar la desnutrición y la tuberculosis, el riesgo relativo a los niveles específicos de desnutrición aún debe definirse (36).

- e. Edad temprana: Los niños tienen un mayor riesgo de contraer la infección y la enfermedad de TB. Los estudios han demostrado que el 60-80% de los casos expuestos a frotis de esputo positivo se infectaron en comparación con solo el 30-40% que están expuestos a un caso de origen negativo en esputo negativo. La mayoría de los niños menores de 2 años se contagian del caso fuente del hogar, mientras que, con los niños mayores de 2 años, la mayoría de ellos se infectan en la comunidad. El caso de fuente positiva de esputo doméstico es el factor de riesgo individual más importante para los niños y sigue siendo un importante contribuyente a la infección hasta los 5-10 años de edad (38). La mayoría de las manifestaciones de la enfermedad se desarrollan dentro del primer año después de la infección primaria, identificando el primer año posterior a la exposición como el período de mayor riesgo. Los niños con infección primaria antes de los 2 años o después de los 10 años de edad tenían un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad. El mayor riesgo de mortalidad relacionada con la tuberculosis después de la infección primaria se produjo durante la infancia. El riesgo disminuyó al 1% entre 1 y 4 años de edad, antes de aumentar a más del 2% de 15 a 25 años de edad (38). Estos hallazgos proporcionaron la base científica para las prácticas clásicas de investigación de contacto, que se centran en los niños menores de 5 años en la mayoría de los países en desarrollo y todos los contactos domésticos en la mayoría de los países industrializados.

2.2.2. Diabetes Mellitus (DM) como factor de riesgo para TB

Se ha demostrado que la DM aumenta el riesgo de enfermedad activa de la tuberculosis (39). Se estima que actualmente el 70% de las personas con diabetes viven en países de bajos y medianos ingresos (7), y las tasas están aumentando constantemente en áreas donde la TB es endémica, incluida algunos países latino americanos, la India y el África subsahariana. Una de las revisiones sistemáticas más concluyentes sobre la asociación entre DM y TB, comparó 13 estudios y encontró que los pacientes diabéticos tenían un riesgo tres veces mayor de desarrollar TB en comparación con aquellos sin diabetes (12). Los estudios también han encontrado peores resultados entre los pacientes diabéticos como aquel que muestra que los pacientes con TB y DM tenían una tasa de cultivo de frotis positiva del 22,2% al final del tratamiento en comparación con solo el 6,9% de los que no tenían diabetes (40). Otra revisión sobre los resultados del tratamiento entre pacientes con DM y TB encontró que el riesgo de muerte era 1.89 veces mayor en comparación con aquellos sin diabetes, y el riesgo aumentaba hasta cinco veces más para aquellos con DM después del ajuste por posibles factores de confusión (41).

La evidencia biológica respalda la teoría de que la DM afecta directamente las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, acelerando así la proliferación de la TB. Algunos estudios en animales mostraron una mayor carga bacteriana en ratones diabéticos infectados experimentalmente con *M. tuberculosis* (42). La disminución de la producción de interferón gamma y otras citoquinas disminuyó la inmunidad de células T y se cree que la quimiotaxis reducida en neutrófilos de pacientes diabéticos desempeña un papel en el aumento de la propensión de los pacientes diabéticos a desarrollar TB activa (43). También se ha identificado una asociación inversa donde la TB puede inducir

intolerancia a la glucosa y deteriorar el control glucémico en sujetos con diabetes (44).

2.2.3. Métodos de diagnóstico de la tuberculosis y Diabetes Mellitus

a. Diagnóstico de tuberculosis

i. Radiografía de tórax

Cualquier persona con tos que dure dos semanas o más o con fiebre crónica inexplicable y/o pérdida de peso debe ser evaluada para TB. La radiografía de tórax es la evaluación radiológica primaria de la TB pulmonar sospechada o comprobada. La presentación radiológica de la TB puede ser variable, pero en muchos casos es bastante característica. La radiología también proporciona información esencial para el manejo y seguimiento de estos pacientes y es extremadamente valiosa para controlar las complicaciones. La radiografía de tórax es útil, pero no es específica para el diagnóstico de la TB pulmonar, y puede ser normal incluso cuando la enfermedad está presente. Por lo tanto, no puede proporcionar un diagnóstico independiente concluyente y debe ser seguido por pruebas de esputo. Muchas de las llamadas manifestaciones inusuales de la TB en adultos son en realidad manifestaciones habituales de la enfermedad primaria. La TB post-primaria en adultos se manifiesta típicamente como una opacidad heterogénea, a menudo cavitaria en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. La linfadenopatía es rara. La cavitación es el sello distintivo de la TB posprimaria y aparece en aproximadamente la mitad de todos los pacientes (45).

ii. Baciloscopía

Para la TB pulmonar, el esputo es la muestra más crítica para las pruebas de laboratorio. La microscopía de frotis de esputo directa es el método más utilizado para diagnosticar la TB pulmonar y está disponible en la mayoría de los laboratorios de atención primaria de salud a nivel de centro de salud. La microscopía de frotis puede, sin embargo, ser costosa e inconveniente para los pacientes, quienes deben realizar múltiples visitas a los centros de salud y enviar múltiples muestras de esputo durante varios días. Afortunadamente, se ha demostrado que la microscopía de buena calidad de dos especímenes de esputo consecutivos identifica la gran mayoría (95-98%) de pacientes con TB con frotis positivo. La política de la OMS sobre detección de casos por microscopía ha sido, por lo tanto, revisada para recomendar un nuevo diagnóstico de TB tanto en la cantidad de especímenes examinados, de tres a dos en entornos con garantía de calidad externa adecuada y microscopía de alta calidad documentada. Además, la OMS recomienda que los países que hayan implementado con éxito las políticas actuales de la OMS para una estrategia de búsqueda de casos de dos muestras consideren cambiar al diagnóstico el mismo día, especialmente en entornos donde es probable que los pacientes abandonen el proceso de diagnóstico (46).

iii. Cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*

El diagnóstico de laboratorio de la TB depende del examen microscópico directo de las muestras de esputo. Sin embargo, la técnica, aunque específica, tiene una sensibilidad baja y variable y no puede identificar cepas resistentes a los medicamentos. Se aconseja a los médicos que obtengan una confirmación de cultivo de la TB siempre que sea posible. Esto no solo confirma el diagnóstico, sino que también obtiene

material para pruebas cruciales de susceptibilidad a medicamentos (DST). El cultivo de micobacterias es más sensible, pero el crecimiento de los bacilos de la TB en un medio sólido tradicional requiere de 4 a 8 semanas, lo que retrasa el tratamiento apropiado en ausencia de un diagnóstico confirmado. El cultivo de micobacterias se realiza principalmente en medios sólidos, por ejemplo, Lowenstein-Jensen u Ogawa. Estos métodos son lentos, con cultivos de material microscópico positivo que toma de 2 a 4 semanas y material microscópico negativo de 4 a 8 semanas. Por lo tanto, los medios líquidos siguen siendo el estándar de oro para el aislamiento inicial, porque es significativamente más rápido (entre 10 y 14 días) y es mejor para el aislamiento, en comparación con los medios sólidos. Para DST, la demora puede reducirse a tan solo 10 días en comparación con 4-6 semanas con medios sólidos convencionales. Los sistemas líquidos son más sensibles para detectar micobacterias y pueden aumentar el rendimiento del caso en un 10% con respecto a los medios sólidos. Con una mayor sensibilidad y retrasos reducidos, los sistemas líquidos pueden contribuir significativamente a una mejor gestión del paciente. Los sistemas líquidos son, sin embargo, más propensos a la contaminación por otros microorganismos. Los medios sólidos están hechos de agar, huevo y verde de malaquita para limitar el crecimiento de los contaminantes restantes (medio Lowenstein, Stonebrink u Ogawa). Los sistemas de cultivo líquido y DST son más complejos y sensibles que los medios de cultivo sólido y DST. Se debe solucionar el aumento de la contaminación bacteriana y la mayor frecuencia de aislamiento micobacteriano no tuberculoso (NTM). Es esencial un método rápido para diferenciar el complejo *Mycobacterium tuberculosis* de otras especies de micobacterias (47).

iv. Ensayos moleculares

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (AAN) son una forma confiable de aumentar la especificidad del diagnóstico, pero la sensibilidad es demasiado pobre para descartar una enfermedad, especialmente en enfermedad bacilosκόpica (paucibacilar) donde el diagnóstico clínico es equívoco y la necesidad clínica es mayor. Comparado con la microscopía de frotis, el valor agregado de la prueba AAN se basa en (a) su mayor valor predictivo positivo (VPP > 95%) con muestras positivas de frotis y (b) su capacidad para confirmar rápidamente la presencia de *M. tuberculosis* en 50-80% de muestras negativas de frotis y cultivo positivo. En comparación con el cultivo, las pruebas AAN pueden detectar la presencia de bacterias *M. tuberculosis* en una muestra semanas antes del cultivo en 80-90% de los pacientes con sospecha de TB pulmonar cuya TB se confirma por cultivo (48).

El ensayo Xpert MTB / RIF es una prueba NAA novedosa, rápida, automatizada y basada en cartuchos que puede detectar TB junto con resistencia a la rifampicina directamente del esputo a 2 horas de la colección. Los cartuchos GeneXpert están precargados con todos los reactivos necesarios para el procesamiento de muestras, extracción de ADN, amplificación y detección por láser del objetivo del gen rpo B amplificado. Una gran ventaja de la prueba Xpert MTB / RIF es que se puede administrar con precisión con un mínimo de tiempo técnico práctico. Se ha informado que la sensibilidad y la especificidad de esta prueba son aceptables para la detección de TB. La prueba Xpert MTB / RIF es una nueva herramienta valiosa, altamente sensible y específica para la detección precoz de TB y para determinar la resistencia a la rifampicina. Si bien debe observarse que la

resistencia única a la rifampicina se encuentra en aproximadamente el 5% de las cepas resistentes a la rifampicina, una alta proporción de la resistencia a la rifampicina se asocia con la resistencia concurrente a la isoniazida (~95%). Por lo tanto, la detección de resistencia a la rifampicina se puede utilizar como un marcador de MDR-TB con un alto nivel de precisión (48).

b. Diagnóstico de Diabetes Mellitus

Los criterios revisados de diagnósticos de diabetes mellitus son publicados por grupos consenso de expertos de National Diabetes Data Group y la Organización Mundial de la Salud (7), en el que se diagnostica diabetes mellitus en los casos siguientes:

- ❖ Síntomas de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar mayor o igual a 200 mg/dl.
- ❖ Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual 126 mg/dl en dos tomas diferentes.
- ❖ Glucosa plasmática a las 2 horas mayor o igual a 200 mg/dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

En el gráfico 1 se muestra el algoritmo de diagnóstico para la diabetes mellitus.

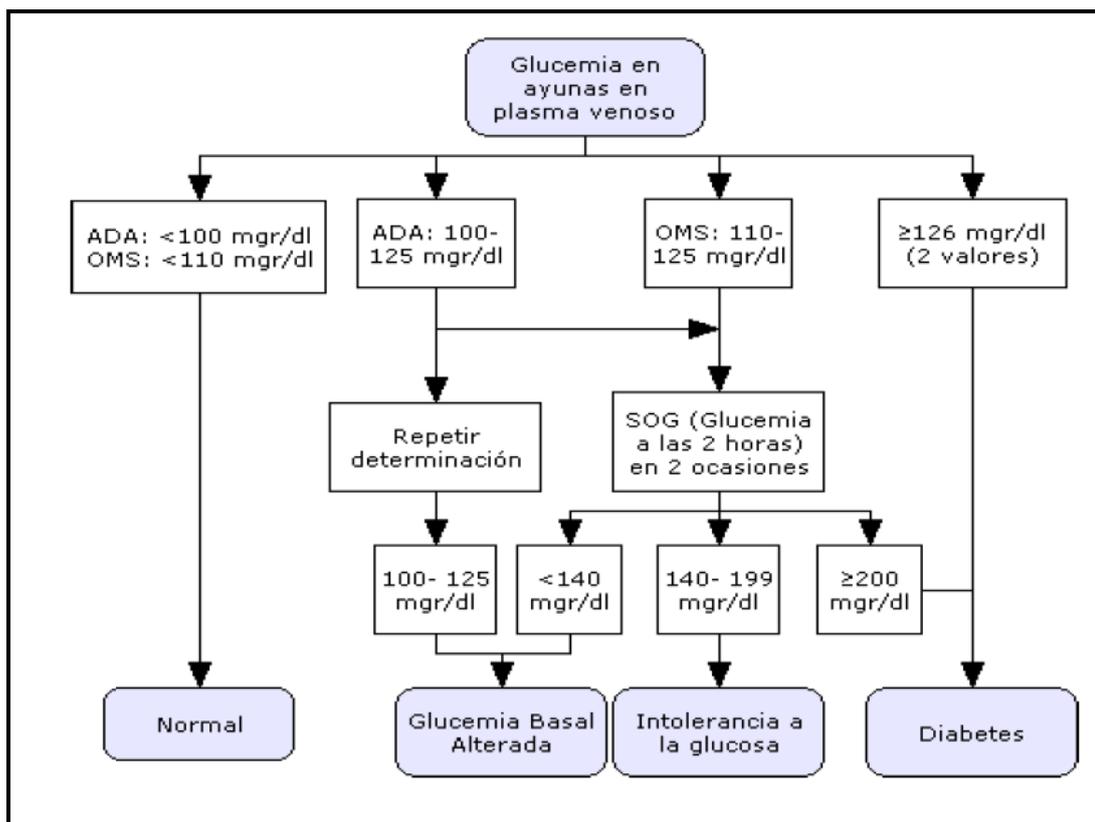


Gráfico N° 1. Algoritmo para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus. (Fuente: American Diabetes Association, 2009)

Una vez que se establece el diagnóstico confirmatorio de la DM, el médico procede a administrar el tratamiento según requerimientos del paciente, y se utilizan algunas pruebas para monitorear y pronosticar el éxito o fracaso de dicho tratamiento. A continuación, se citan algunos de ellos:

❖ Hemoglobina glicosilada

Este examen sencillo ofrece un resultado muy valioso en cuanto al control del paciente con diabetes. Su principio básico es el siguiente: la hemoglobina es una proteína que se encuentra dentro de los glóbulos rojos de la sangre y de lo que se ocupa es del transporte de oxígeno, el cual lo toma a nivel pulmonar y por esta vía la lleva al resto del cuerpo, de los pulmones hacia todas las células del organismo. Pero esta afinidad no es precisamente nada más con el oxígeno. La

glucosa se une también a ella sin la acción de insulina. La misma fisiopatología de la diabetes nos indica que la glucosa se encontrará en niveles muy elevados en sangre, por la deficiencia de insulina o por la incapacidad de esta para poderla llevar a las células (resistencia a la insulina). Esa glucosa en exceso entra a los glóbulos rojos y se une con moléculas de hemoglobina, glucosilándola. En sentido de proporción, a mayor glucosa, mayor hemoglobina glucosilada. Aunque la hemoglobina glucosilada tiene varias fracciones (HbA1a, HbA1b, y Hb1Ac) la más estable, la que tiene una unión con la glucosa más específica es la fracción HbA1c (49).

La vida media de los glóbulos rojos es aproximadamente de 120 días. Por lo que esta medición nos expresa el nivel de azúcar en promedio de 2 a 3 meses atrás, por lo que es un parámetro aceptable para saber el control de un paciente. Por este motivo se recomienda solicitar dicho examen, cuatro veces al año (50).

A1C%	mg/dl	mmol/l
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

Gráfico N° 2. Valores de referencia para la hemoglobina glucosilada(Fuente: American Diabetes Association, 2009)

❖ Fructosamina

En la diabetes mellitus además de realizar determinaciones de glucemia, está indicada la medición del grado de glicosilación no enzimática de diversas proteínas séricas, ya que en la diabetes mellitus se produce un incremento de la unión de azúcares a proteínas a través de un mecanismo no enzimático, lo que permite conocer el estado metabólico de la diabetes. Existen dos pruebas por medio de las cuales es posible medir la glicosilación de las proteínas: la fructosamina y la hemoglobina glicosilada (Hb-A1). La unión de un azúcar con una fracción de hemoglobina se conoce como hemoglobina glicosilada, y permite monitorear retrospectivamente el estado de glicémico durante periodos de tiempo de aproximadamente 120 días. La glucosilación no enzimática de proteínas séricas (predominantemente albúmina), forma fructosamina sérica (51).

La determinación de la fructosamina se basa en la medición de estas glicoproteínas de vida media corta (1-2 semanas). Dado que las proteínas glicosiladas sufren un catabolismo idéntico a las no glicosiladas (vida media de 17 días para albúmina y unos 30 días para el resto) indicarán el control glucémico anterior en 2 o 3 semanas a la realización de la prueba. Esta prueba deberá utilizarse para control y seguimiento de individuos diabéticos y no como un diagnóstico (52).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1. Hipótesis

Existe grado de asociación entre la diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis en trabajadores castrenses atendidos en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017

3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
<u>Dependiente</u> Recidiva de TB	Presencia de BAAR según la tinción de Ziehl Nielsen	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
<u>Independiente</u> Diabetes Mellitus	Glicemia basal > 125 mg/dL en condiciones de ayuno de al menos 8 horas	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Tiempo de seguimiento	Número de días estimado a partir de la diferencia entre TB curada hasta la fecha de la prueba que define si hay o no recidiva de TB	...días	Numérica discreta
Localización de la TB curada	Ubicación de la lesión por TB según órgano y curado previamente	Extrapulmonar (0) Pulmonar (1)	Nominal dicotómica
Baciloscopía	Número de BAAR por campo microscópico, expresado en cruces	Negativo (0) 1+ (1) 2+ (2) 3 (3+)	Ordinal Politómica
Prueba de sensibilidad	Resultado de prueba de sensibilidad antibiótica	No MDR (0) MDR (1)	Nominal dicotómica
ADA	Actividad enzimática > 40 U/L en muestra de suero	Normal (0) Alterado (1)	Nominal dicotómica

Obesidad	Presencia de obesidad cuando el IMC \geq 30.0	No (0) / Si (1)	Nominal dicotómica
Edad	Tiempo de vida expresado en años	...años	Numérica discreta
Sexo	Característica fenotípica del comisionado	Varón (0) Mujer (1)	Nominal dicotómica

BAAR: Bacilos ácido alcohol resistentes; MDR: multidrogoresistente

IMC: Índice de masa corporal

CAPÍTULO IV: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.1. Tipo de investigación

– **Según la intervención**

Estudio observacional: Los datos fueron colectados tal cual se comportaron en la población de estudio, y no hubo manipulación en ninguna de las variables de estudio.

– **Según el tiempo de estudio**

Transversal: Ya que se colectaron datos que reflejen la recidiva de TB y la presencia de DM en un solo momento del tiempo.

– **Según la fuente de toma de datos**

Retrospectivo: Los datos fueron recolectados a partir de la revisión de los registros del programa de TB del Hospital Militar Central durante el periodo 2016-2017.

– **Según el tratamiento estadístico de las variables**

Analítico: La propuesta de estudio buscó asociar la recidiva de TB (variable dependiente) con la diabetes mellitus (variable independiente), con participación de otras variables epidemiológicas que permitieron ajustar la medida de asociación en un modelo bivariado y multivariado, y de este modo se evaluó la causalidad (DM → recidiva de TB) propuesta en el estudio de tesis.

4.1.2. Nivel de Investigación

Nivel explicativo: ya que el estudio buscó evaluar causalidad en un modelo transversal que permitió explicar si la recidiva de TB es causada por la DM, y además la participación de otras variables epidemiológicas que se detallan en la operacionalización.

4.1.3. Diseño:

El diseño de estudio es cuantitativo, tomando en consideración el comportamiento de las variables de estudio; además siendo el análisis estadístico de tipo probabilístico, se requirió emplear modelos matemáticos que exigieron a las variables de estudio, tengan escalas de medición cuantitativas.

4.1.4. Método

Se utilizó el método hipotético-deductivo, a través de observaciones realizadas de casos particulares se plantea un problema. Éste lleva a un proceso de inducción que remite el problema a una teoría para formular una hipótesis, que a través de un razonamiento deductivo intenta validar la hipótesis (decisiones estadísticas para aceptar o rechazar las hipótesis de investigación). Dado que el estudio es una cohorte retrospectiva, en el cual se valoró la asociación entre recidiva de TB (variable dependiente) y DM (variable independiente), en un tiempo determinado (tiempo hasta tener nuevamente un diagnóstico positivo de TB), y dicho desenlace puede depender de otras variables epidemiológicas (ver operacionalización de variables), el análisis estadístico permitió contrastar hipótesis para llegar a las conclusiones finales.

4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

La investigación fue llevada a cabo en el Hospital Militar Central de Lima, del cual se colectaron los datos obtenidos por el Programa de Tuberculosis de dicho Hospital, y se utilizarán datos correspondientes al periodo 2016-2017, procedentes de trabajadores castrenses atendidos en dicho nosocomio.

4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

4.3.1. Población

Estuvo constituida por todos los registros de trabajadores castrenses que fueron evaluados dentro del programa de TB (N=220) durante el periodo 2016-2017 y en el Hospital Militar Central de Lima.

4.3.2. Criterio de Inclusión:

- ✓ Trabajadores castrenses de ambos sexos atendidos y controlados en el Hospital Militar Central de Lima en el periodo 2016-2017, dentro del programa de TB.
- ✓ Trabajadores castrenses que hayan tenido un diagnóstico de TB anteriormente, y que haya sido curada.

4.3.3. Criterio de Exclusión:

- ✓ Trabajador con actividad distinta a la castrense
- ✓ Trabajador que haya fallecido en el proceso de vigilancia
- ✓ Trabajador sin glicemia

4.3.4. Elección de los miembros de la muestra

La selección de los datos para el proyecto, fue en estricto cumplimiento de los criterios de elegibilidad señalados en el numeral 4.2.

4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.4.1. Instrumentos

Ficha electrónica de recolección de datos: se utilizó una hoja de cálculo en Excel para ingresar los datos de las variables de estudio y construir una base de datos primaria en función a los registros proporcionado por el Programa de TB del Hospital Militar Central de Lima. Ver anexo 02

4.4.2. Criterios de validez y confiabilidad de los instrumentos

Dado que la información necesaria para obtener las variables de estudio, ya se encontraba en un registro físico del programa de TB del Hospital Militar Central de Lima, únicamente se utilizaron una ficha electrónica que permitirá exportar los datos relacionados a las variables de estudio; las cuales han sido seleccionadas en función a todas las posibles influencias que pueden generar el evento del estudio (recidiva de TB). Esta ficha fue sometida a un proceso de evaluación por expertos, los cuales estuvieron integrados por tres profesionales de la salud con experiencia en el rubro de la investigación. El juicio por expertos permitió evaluar las dimensiones de las variables de estudio que estuvieron en función al cumplimiento de los objetivos del estudio. El resultado del juicio de expertos fue cualitativo contando con el visto bueno en cada dimensión del instrumento de recolección de datos. Ver anexo 3

La confiabilidad del proceso de recolección de datos usando la base electrónica en Excel, no requiere ser sometida a validación, tomando en consideración que los datos ya han sido generados y han pasado por un proceso de evaluación epidemiológica y de laboratorio; de tal modo que los datos representados en la base de datos primaria, son provenientes de los registros generados por un equipo multidisciplinario integrado por médicos, enfermeras, laboratoristas y demás profesionales de la salud. Sin embargo, para evitar errores de duplicidad de información, la data será sometida a un estricto proceso de revisión y doble digitación.

4.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de tesis fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Militar Central de Lima. Tomando en cuenta que se utilizó información de los registros generados en el Programa de TB del Hospital, no se requirió del uso de un consentimiento informado, puesto que los resultados respectivos fueron históricos. Los datos fueron utilizados estrictamente para dar cumplimiento a los objetivos planteados en el proyecto de tesis, y se mantuvo el anonimato de los registros, no accediendo a los datos personales de cada trabajador castrense.

4.6. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Los datos colectados en la hoja de cálculo Excel, fueron tratados tal cual figuran en la operacionalización de variables, aunque algunas variables numéricas fueron categorizadas según criterio de la tesista y basadas en referencias que fueron descritas en la sección de resultados y discusión de resultados. Se asignaron códigos numéricos a los resultados que provinieron de variables categóricas (esto con la finalidad de que la data se encuentre estrictamente codificado, requisito indispensable para posteriormente etiquetarlas en el software STATA). Los resultados numéricos fueron ingresados tal cual se obtuvieron. Finalmente, la información fue exportada al paquete estadístico STATA versión 15, para iniciar el análisis de los datos, construcción de tablas y gráficos.

4.7. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis descriptivo: Para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central (media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico, percentiles 5, 25, 75 y 95). Las variables numéricas también fueron convertidas a categóricas (utilizando el criterio de la media aritmética), y el cálculo de frecuencias absolutas y relativas. Considerando que el objetivo principal del estudio fue determinar la asociación entre DM y recidiva de TB, se calculó el odds ratio (OR) como medida de asociación en un modelo de regresión logística bivariada y multivariada, a fin de controlar el sesgo por potenciales variables

confusoras. El OR fue presentado con su intervalo de confianza al 95% para determinar si la asociación estimada fue significativa o no, la cual además fue identificada por el p-valor menor a 0.05. Todos los cálculos estadísticos fueron realizados en el software Stata versión 15.0.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

El estudio de tesis tuvo por objetivo determinar el grado de asociación existente entre la recidiva de TB y la presencia de diabetes mellitus; sin embargo, antes de cumplir con dicho objetivo general, se presentan características descriptivas de la población de estudio; así como análisis bivariados que permiten dar respuesta a las preguntas específicas de esta investigación.

La población de estudio estuvo constituida por 220 trabajadores castrenses del Hospital Militar de Lima que en algún momento tuvieron tuberculosis y fueron tratados hasta su recuperación; y desde entonces han sido monitoreados en un tiempo promedio de 188.8 días. La población fue predominantemente masculina (96.8%), y la edad promedio de 23.2 años (mín./máx.:17/57 años). La glicemia sérica promedio fue de 87.9 mg/dL; mientras que la actividad adenosina deaminasa (ADA) en líquido pleural tuvo un valor de 75.8 U/L, por encima del límite superior normal de 50 U/L. Los detalles de las características descriptivas de la población se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características descriptivas de las variables cuantitativas de la población de estudio

VARIABLES CUANTITATIVAS	Media ± DE	Mín. – Máx.
Edad (años)	23.2 ± 7.8	17.0 – 57.0
Peso (Kg)	63.3 ± 8.1	40.0 – 94.8
Talla (m)	1.67 ± 0.06	1.53 – 1.82
IMC (Kg/m ²)	22.8 ± 2.6	16.4 – 30.5
Glicemia (mg/dL)	87.9 ± 17.1	62.9 – 222.0
ADA (U/L)	75.8 ± 44.1	27.2 – 223.9
Tiempo de seguimiento (días)	188.8 ± 46.9	28.0 – 412.0

DE: Desviación estándar

IMC: índice de masa corporal; ADA: Adenosina deaminasa

No se evidenció algún caso de trabajador castrense con obesidad, y el 56.8% de ellos presentó en su historial médico, tuberculosis de tipo extrapulmonar y el resto de pulmonar. Menos del 10% presentó tuberculosis multidrogo resistente. Más del 96% de los evaluados presentaron niveles elevados de actividad ADA en líquido pleural. El 11.8% presentó diabetes mellitus durante la evaluación, y el 5% presentó recidiva de tuberculosis. Ver tabla 2

Tabla 2. Características descriptivas de las variables categóricas de la población de estudio

VARIABLES CUALITATIVAS	N	%
Sexo		
Varón	213	96.8
Mujer	7	3.2
Obesidad		
No	215	100.0
Si	0	0.0
Tipo de TB curada		
Pulmonar	95	43.2
Extrapulmonar	125	56.8
Niveles de ADA		
Normal	8	3.6
Superior al rango	212	96.4
Prueba de sensibilidad (MDR)		
No	200	91.32
Si	19	8.7
Diabetes Mellitus		
No	194	88.2
Si	26	11.8
Recidiva de TB		
No	209	95.0
Si	11	5.0

N: Frecuencia absoluta; %: Frecuencia relativa

TB: Tuberculosis; MDR: Multidrogo resistencia; ADA: Adenosina deaminasa

El cumplimiento de los objetivos específicos se evidencia en la tabla 3, donde se asocian las proporciones de recidiva de TB por cada variable independiente del estudio. Las únicas variables que generaron diferencias significativas entre la proporción de recidiva de TB fueron la presencia de TB-MDR y DM-2.

Tabla 3. Asociación de recidiva de TB según variables independientes en análisis bivariado

Variables independientes	Recidiva de TB		p-valor*
	No	Si	
Sexo			0.537
Varón	202	11	
Mujer	7	0	
Grupo etario			0.256
<23 años	159	10	
≥23 años	50	1	
Obesidad			---
No	206	9	
Si	0	0	
Tipo de TB curada			0.640
Pulmonar	91	4	
Extrapulmonar	118	7	
Tiempo de seguimiento			0.220
<189 días	150	6	
≥189 días	59	5	
Niveles de ADA			0.509
Normal	8	0	
Superior al rango	201	11	
TB-MDR			0.025
No	192	8	
Si	16	3	
Diabetes Mellitus			0.010
No	187	7	
Si	22	4	

*Obtenido de la prueba chi-cuadrado

El cumplimiento del objetivo principal se dio por el cálculo del odds ratio ajustado por variables independientes en un modelo de regresión logística. Se evidencia que la presencia de diabetes mellitus tipo 2 si es una variable que aumenta la posibilidad de recidiva de tuberculosis. De hecho, las personas con DM-2 tienen 4.3 veces más chance de desarrollar tuberculosis nuevamente en comparación a aquellas personas sin DM-2; con un intervalo de confianza de 1.01 a 18.8; por lo tanto, la DM-2 se encuentra asociada significativamente a la recidiva de TB. Ver tabla 4

Tabla 4. Asociación entre recidiva de TB y Diabetes Mellitus tipo 2 en análisis multivariado.

Variables independientes	Bivariado			Multivariado*		
	OR	IC95	p-valor	OR	IC95	p-valor
Grupo etario						
<23 años		Referencia			Referencia	
≥23 años	0.32	0.04-2.5	0.280	0.31	0.04-2.6	0.283
Tipo de TB curada						
Pulmonar		Referencia			Referencia	
Extrapulmonar	0.87	0.38-4.8	0.641	1.26	0.35-4.6	0.725
Tiempo de seguimiento						
<189 días		Referencia			Referencia	
≥189 días	2.12	0.62-7.2	0.229	1.30	0.32-5.3	0.711
TB-MDR						
No		Referencia			Referencia	
Si	4.5	1.1-18.6	0.038	1.78	0.41-33.7	0.246
Diabetes Mellitus						
No		Referencia			Referencia	
Si	4.9	1.3-17.9	0.018	4.3	1.01-18.8	0.049

*Análisis de regresión logística ajustado por TB-MDR, tiempo de seguimiento, tipo de TB curada y grupo etario

OR: Odds ratio, IC95: Intervalo de confianza al 95%

5.2. DISCUSIÓN

La presente investigación constituye la primera evidencia que se tiene sobre la asociación existente entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y recidiva de tuberculosis (TB) en trabajadores castrenses en Perú. Nuestros resultados reflejan una alta tasa de DM2 entre este tipo de trabajadores (11.8%), muy por encima de la prevalencia en población peruana general, que oscila entre 8 y 10% (5), y de hecho aún mayor en comparaciones a otros países vecinos (7). Además, se comprueba una asociación ya evidenciada de acuerdo a resultados de metanálisis, las cuales han mostrado que la diabetes mellitus incrementa el riesgo de tuberculosis hasta en 3 veces; sin embargo, esto sobre población general e infección de TB (54, 55); más no sobre recidiva de TB, lo que atribuye una característica especial y original a nuestro estudio.

El OR que se encontró en este estudio fue de 4.3, lo que refleja una posibilidad de reinfección con TB de casi 4 veces, y que es un valor bastante cercano a lo reportado en otros estudios similares. Por ejemplo, la asociación entre TB y DM2 que reportó Barrón et al fue de un OR ajustado de 1.90 (IC95: 1.15-3.14) (19); mientras que Ko et al, reportó un OR ajustado de 3.53 (21); Pereira et al, reportó un OR de 2.37 (IC95: 1.04-5.42) (22). Esto solo refleja la consistencia que existe entre la relación de la DM2 y TB.

Es importante señalar que esta asociación puede verse favorecida por la elevada prevalencia de TB y DM2 en nuestro medio, así como en países de recursos bajos a medios (56); sin embargo, ésta también se han informado en países donde la TB no se considera endémica, como en Canadá, Australia, Estados Unidos, Finlandia, entre otros (57). Estos hallazgos pueden interferir en el control de la TB, ya que las evidencias muestran que la DM, además de ser un factor de riesgo para la aparición de TB, plantea la posibilidad de reactivar los casos latentes (19). Además, los pacientes con DM y TB pueden retrasar la negatividad de la baciloscopia después del inicio del tratamiento. Por lo tanto, es

necesario considerar la mayor posibilidad de complicaciones y el mayor riesgo de recaída de TB en regiones con alta prevalencia de diabetes, como ha sido en el caso de nuestro estudio, y el cual incluso podría incrementar la fuerza de asociación, considerando la tendencia en aumento de DM2 (58). La aparición conjunta de DM y TB dificulta el control de ambas enfermedades y puede representar una carga financiera importante para la salud pública.

Un aspecto importante a considerar es que tanto la DM y TB afectan a grupos vulnerables, como las personas que están en contacto con poblaciones de alto riesgo, como por ejemplo, la población presidiaria, en donde existen muchos estudios que evidencian alta tasa de prevalencia de TB, incluso MDR (59). Así mismo, los adultos mayores y personas con otras morbilidades (hipertensión, enfermedades respiratorias, trastornos mentales, cáncer) son vulnerables a la infección por TB. La DM2 contribuye a la aparición de resultados desfavorables en el tratamiento de la TB, lo que demuestra la necesidad de una atención especial a la salud de estos grupos.

En este estudio, la posibilidad de sesgo de selección fue minimizada considerando que los resultados de los trabajadores fueron confirmados mediante pruebas de baciloscopía y cultivo de *M. tuberculosis*; considerada como prueba de oro para el diagnóstico de TB. Sin embargo, eso no ocurrió precisamente para el diagnóstico de DM2, el cual fue identificada mediante la evaluación de la glicemia superior a 126 mg/dL como lo señala la Asociación de Diabetes Americana (ADA); aun cuando la sensibilidad y especificidad del diagnóstico se incrementa utilizando pruebas como la hemoglobina glicosilada y tolerancia oral a la glucosa. Por ende, existe la posibilidad de que el número de casos sea menor, considerando que la evaluación única de la glicemia presenta menor sensibilidad que las otras pruebas mencionadas; y, por lo tanto, la fuerza de asociación esté subestimada.

La fuerza de asociación evaluada también pudo verse afectada por la exclusión de cinco trabajadores castrenses quienes abandonaron el tratamiento contra la TB, siete fueron transferidos a otro establecimiento de salud, y uno falleció; por ende, no fueron contabilizados para el análisis presentado en la sección de resultados.

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones por ser de naturaleza retrospectiva y estuvo supeditado a la recolección de información ya generada que no necesariamente incluía el registro de variables que podrían haberse comportado como factores de confusión (por ejemplo, fumar y consumir alcohol, estado comórbido, procedencia del área o zona de trabajo, entre otros).

Los hallazgos de este estudio apuntan a otro desafío para el control de la TB. Es posible que, a pesar de su importancia, las medidas tradicionales existentes que no consideran la convergencia entre DM y TB no sean suficientes. En este contexto, se debe considerar la planificación de acciones integradas para enfrentar la doble carga de la enfermedad, así como sus consecuencias para las personas y los servicios de salud.

CONCLUSIONES

- El grado de asociación entre a Diabetes Mellitus tipo 2 y la recidiva de tuberculosis en trabajadores castrenses atendidos en el Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017 fue alta con un OR ajustado de 4.3.
- Existe asociación ($p=0.010$) entre la recidiva de tuberculosis según diabetes mellitus en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017.
- No existe asociación ($p=0.220$) entre la recidiva de tuberculosis según tiempo de seguimiento en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017.
- No existe asociación ($p=0.509$) entre la recidiva de tuberculosis según niveles de adenosina deaminasa en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017.
- No existe asociación entre la recidiva de tuberculosis según obesidad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017.
- No existe asociación ($p=0.256$) entre la recidiva de tuberculosis según edad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017.
- No existe asociación ($p=0.537$) entre la recidiva de tuberculosis según sexo en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima durante los años 2016 y 2017.

RECOMENDACIONES

- En vista de haber encontrado asociación significativa entre DM2 y TB ($p=0.049$), además siendo la DM un factor de riesgo (OR ajustado=4.3) para la recidiva de TB. El control y monitoreo de los trabajadores castrenses debería ser más riguroso en cuanto a la identificación de la DM2 utilizando pruebas de mejor sensibilidad y especificidad, como las pruebas combinadas de glicemia y hemoglobina glicosilada; sobre todo a aquellos que están por encima de los 35 años, ya que son poblaciones en riesgo de desarrollo de enfermedades metabólicas como DM2.
- La asociación entre DM2 y TB podría tener mejor consistencia en un estudio prospectivo longitudinal como por ejemplo una cohorte prospectiva, donde además se estimar una medida de riesgo como el riesgo relativo ajustado, se pueda estimar la sobrevida de la recidiva de TB en trabajadores castrenses.
- Evaluar otras variables que puedan explicar la recidiva de TB en trabajadores castrenses, y que a su vez permitan realizar un mejor ajuste de la medida de asociación entre DM2 y TB.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Centro de prensa: Tuberculosis 2018 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>].
2. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017;34(2):299-310.
3. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. 2013;2013:828939.
4. Restrepo BI. Diabetes and tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016.
5. INEI. Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles, 2014. Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2015.
6. OMS. Global Tuberculosis Report. Organización Mundial de la Salud, 2016.
7. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. Organización Mundial de la Salud, 2016.
8. MINSA. Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú, 2015 Ministerio de salud, 2016.
9. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes care*. 2011;34(6):1249-57.
10. Jeon CY, Murray MB, Baker MA. Managing tuberculosis in patients with diabetes mellitus: why we care and what we know. Expert review of anti-infective therapy. 2012;10(8):863-8.
11. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, van de Vijver S, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(9):740-53.
12. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS medicine*. 2008;5(7):e152.

13. Kuo MC, Lin SH, Lin CH, Mao IC, Chang SJ, Hsieh MC. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PloS one*. 2013;8(11):e78924.
14. Azad Aminjan M, Moaddab SR, Hosseini Ravandi M, Kazemi Haki B. Prevalence of Tuberculosis among Veterans, Military Personnel and their Families in East Azerbaijan Province Violators of the last 15 Years. *Acta medica Iranica*. 2015;53(10):647-51.
15. O'Shea MK, Wilson D. Tuberculosis and the military. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2013;159(3):190-9.
16. Mancuso JD, Aaron CL. Tuberculosis trends in the U.S. Armed Forces, active component, 1998-2012. *Msmr*. 2013;20(5):4-8.
17. Mancuso JD, Tobler SK, Eick AA, Keep LW. Active tuberculosis and recent overseas deployment in the U.S. military. *American journal of preventive medicine*. 2010;39(2):157-63.
18. Höfler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerging Themes in Epidemiology*. 2005;2:11-.
19. Barron MM, Shaw KM, Bullard KM, Ali MK, Magee MJ. Diabetes mellitus is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *bioRxiv*. 2017.
20. Ahmed M, Omer I, Osman SM, Ahmed-Abakur EH. Association between pulmonary tuberculosis and Type 2 diabetes in Sudanese patients. *International journal of mycobacteriology*. 2017;6(1):97-101.
21. Ko PY, Lin SD, Tu ST, Hsieh MC, Su SL, Hsu SR, et al. High diabetes mellitus prevalence with increasing trend among newly-diagnosed tuberculosis patients in an Asian population: A nationwide population-based study. *Primary care diabetes*. 2016;10(2):148-55.
22. Pereira SM, de Araújo GS, Santos CAdST, de Oliveira MG, Barreto ML. Association between diabetes and tuberculosis: case-control study. *Revista de Saúde Pública*. 2016;50:82.
23. Pealing L, Wing K, Mathur R, Prieto-Merino D, Smeeth L, Moore DAJ. Risk of tuberculosis in patients with diabetes: population based cohort

- study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Medicine*. 2015;13:135.
24. Lee P-H, Lin H-C, Huang AS-E, Wei S-H, Lai M-S, Lin H-H. Diabetes and Risk of Tuberculosis Relapse: Nationwide Nested Case-Control Study. *PloS one*. 2014;9(3):e92623.
 25. Olayinka AO, Anthonia O, Yetunde K. Prevalence of diabetes mellitus in persons with tuberculosis in a tertiary health centre in Lagos, Nigeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(3):486-9.
 26. Harries AD, Dye C. Tuberculosis. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 2006;100(5-6):415-31.
 27. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American review of tuberculosis*. 1954;69(5):724-32.
 28. Cardona PJ. Revisiting the natural history of tuberculosis. The inclusion of constant reinfection, host tolerance, and damage-response frameworks leads to a better understanding of latent infection and its evolution towards active disease. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2010;58(1):7-14.
 29. Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M, et al. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9200):275-80.
 30. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(6):624-8.
 31. Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *The New England journal of medicine*. 1996;334(15):933-8.
 32. Rose G. Sick individuals and sick populations. *International journal of epidemiology*. 2001;30(3):427-32; discussion 33-4.

33. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*. 2003;163(9):1009-21.
34. Braun MM, Badi N, Ryder RW, Baende E, Mukadi Y, Nsuami M, et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *The American review of respiratory disease*. 1991;143(3):501-4.
35. Lawn SD, Bekker LG, Middelkoop K, Myer L, Wood R. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa: the need for age-specific interventions. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(7):1040-7.
36. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(3):286-98.
37. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *The American review of respiratory disease*. 1966;93(2):171-83.
38. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(3):278-85.
39. Aakre K, Bliksrud Y, Froyshov B, Hager H, Hansen A, Janukonyte J, et al. Validation of the Hemo_Control instrument for determination of B-haemoglobin concentration in primary health care. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2009;69(8):817-21.
40. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clinical*

- infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;45(4):428-35.
41. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med.* 2011;9:81.
 42. Martens GW, Arian MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* 2007;37(5):518-24.
 43. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, van der Ven-Jongekrijg J, Ottenhoff TH, van der Meer JW, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2008;27(2):97-103.
 44. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet Infectious diseases.* 2009;9(12):737-46.
 45. Bhalla AS, Goyal A, Guleria R, Gupta AK. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *The Indian Journal of Radiology & Imaging.* 2015;25(3):213-25.
 46. Van Deun A, Hossain MA, Gumusboga M, Rieder HL. Ziehl-Neelsen staining: theory and practice. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 2008;12(1):108-10.
 47. Baylan O. [Culture based diagnostic methods for tuberculosis]. *Mikrobiyoloji bulteni.* 2005;39(1):107-24.
 48. Nurwidya F, Handayani D, Burhan E, Yunus F. Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *Chonnam Medical Journal.* 2018;54(1):1-9.
 49. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2010;48(5):609-14.
 50. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker Insights.* 2016;11:95-104.

51. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical chemistry*. 1987;33(12):2153-63.
52. Nansseu JRN, Fokom-Domgue J, Noubiap JJN, Balti EV, Sobngwi E, Kengne AP. Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2015;5(5):e007689.
53. Hintze J. PASS 11 Utah, USA2011 [Available from: www.ncss.com]
54. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(11):e0187967-e.
55. Wagnew F, Eshetie S, Alebel A, Dessie G, Tesema C, Abajobir AA. Meta-analysis of the prevalence of tuberculosis in diabetic patients and its association with cigarette smoking in African and Asian countries. *BMC research notes*. 2018;11(1):298-.
56. McMurry HS, Mendenhall E, Rajendrakumar A, Nambiar L, Satyanarayana S, Shivashankar R. Coprevalence of type 2 diabetes mellitus and tuberculosis in low-income and middle-income countries: A systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2018:e3066.
57. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet Infectious diseases*. 2009;9(12):737-46.
58. Schneiderman N, Llabre M, Cowie CC, Barnhart J, Carnethon M, Gallo LC, et al. Prevalence of diabetes among Hispanics/Latinos from diverse backgrounds: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes care*. 2014;37(8):2233-9.
59. Bourdillon PM, Gonçalves CCM, Pelissari DM, Arakaki-Sanchez D, Ko AI, Croda J, et al. Increase in Tuberculosis Cases among Prisoners, Brazil, 2009-2014(1). *Emerging infectious diseases*. 2017;23(3):496-9.

ANEXO 1: MATRÍZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: “DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y RECIDIVA DE TUBERCULOSIS EN TRABAJADORES CASTRENSES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, PERIODO 2016-2017”

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPOTESIS	VARIABLES	INSTRUMENTOS
<p>General: ¿Cuál es el grado de asociación entre diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis en trabajadores castrenses atendidos en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?</p> <p>Específico:</p> <ol style="list-style-type: none"> ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y diabetes mellitus en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017? ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y tiempo de seguimiento en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017? ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y niveles de adenosin deaminasa en trabajadores castrenses en el Hospital Militar 	<p>General: Determinar el grado de asociación entre diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis en trabajadores castrenses atendidos en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017</p> <p>Específico:</p> <ol style="list-style-type: none"> Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según diabetes mellitus en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017. Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según tiempo de seguimiento en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017 Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según niveles de adenosin deaminasa en trabajadores castrenses en el 	<p>General: Existe grado de asociación entre la diabetes mellitus y recidiva de tuberculosis en trabajadores castrenses atendidos en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Dependiente</u> Recidiva de TB</p> <p style="text-align: center;"><u>Independiente</u> Diabetes Mellitus Tiempo de seguimiento Localización de la TB Condición de ingreso Baciloscopia Prueba de sensibilidad ADA Obesidad Edad Sexo</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

<p>Central de Lima, periodo 2016-2017?</p> <p>4. ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y obesidad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?</p> <p>5. ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis y edad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?</p> <p>6. ¿Están asociados la recidiva de tuberculosis según sexo en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017?</p>	<p>Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017.</p> <p>4. Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según obesidad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017.</p> <p>5. Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según edad en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017.</p> <p>6. Determinar la asociación entre la recidiva de tuberculosis según sexo en trabajadores castrenses en el Hospital Militar Central de Lima, periodo 2016-2017.</p>			
--	---	--	--	--

ANEXO 3: JUICIO POR EXPERTOS

TÍTULO: "GRADO DE ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y REINCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN TRABAJADORES CASTRENSES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, PERIODO 2016-2017"

N°	DIMENSIONES / ITEMS	PERTINENCIA		RELEVANCIA		CLARIDAD		SUGERENCIA
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
	Variables para asociar DM y TB reincidente							
1	Identificación de individuo con TB reincidente	X		X		X		
2	Identificación de individuo con DM	X		X		X		
3	Identificación del tiempo de seguimiento	X		X		X		
4	Identificación de la localización de la TB curada previamente	X		X		X		
5	Identificación de la condición de ingreso	X		X		X		
6	Identificación del número de BAAR (baciloscopía)	X		X		X		
7	Identificación de sensibilidad o resistencia	X		X		X		
8	Identificación de la actividad adenosin deaminasa (ADA)	X		X		X		
9	Identificación de obesidad	X		X		X		
10	Identificación de la edad	X		X		X		
11	Identificación del sexo	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: Aplicable (X) Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Lima, 24 de Octubre del 2018

Apellidos y nombres del juez evaluador: Jaime Fernando Pozo Mesia DNI: 09138577

Especialidad del evaluador: Médico Neumólogo

FIRMA Y SELLO


 JAIME FERNANDO POZO MESIA
 Médico Neumólogo
 C.M.P. 28307 - R.N.E. 15681
 DNI 09138577

TÍTULO: "GRADO DE ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y REINCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN TRABAJADORES CASTRENSES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, PERIODO 2016-2017"

N°	DIMENSIONES / ITEMS	PERTINENCIA		RELEVANCIA		CLARIDAD		SUGERENCIA
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
	Variables para asociar DM y TB reincidente							
1	Identificación de individuo con TB reincidente	X		X		X		
2	Identificación de individuo con DM	X		X		X		
3	Identificación del tiempo de seguimiento	X		X		X		
4	Identificación de la localización de la TB curada previamente	X		X		X		
5	Identificación de la condición de ingreso	X		X		X		
6	Identificación del número de BAAR (baciloscopia)	X		X		X		
7	Identificación de sensibilidad o resistencia	X		X		X		
8	Identificación de la actividad adenosin deaminasa (ADA)	X		X		X		
9	Identificación de obesidad	X		X		X		
10	Identificación de la edad	X		X		X		
11	Identificación del sexo	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad: Aplicable Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Lima, 21 de Octubre del 2018

Apellidos y nombres del juez evaluador: Igreda Requejo Belisario

DNI: 09605266

Especialidad del evaluador: Medico Neumólogo

FIRMA Y SELLO

Belisario Igreda Requejo

MEDICO - CIRUJANO
NEUMÓLOGO

CMP. 31660 RNE. 23608

TÍTULO: "GRADO DE ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y REINCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN TRABAJADORES CASTRENSES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL, PERIODO 2016-2017"

N°	DIMENSIONES / ITEMS	PERTINENCIA		RELEVANCIA		CLARIDAD		SUGERENCIA
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
	Variables para asociar DM y TB reincidente							
1	Identificación de individuo con TB reincidente	X		X		X		
2	Identificación de individuo con DM	X		X		X		
3	Identificación del tiempo de seguimiento	X		X		X		
4	Identificación de la localización de la TB curada previamente	X		X		X		
5	Identificación de la condición de ingreso	X		X		X		
6	Identificación del número de BAAR (baciloscopia)	X		X		X		
7	Identificación de sensibilidad o resistencia	X		X		X		
8	Identificación de la actividad adenosin deaminasa (ADA)	X		X		X		
9	Identificación de obesidad	X		X		X		
10	Identificación de la edad	X		X		X		
11	Identificación del sexo	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

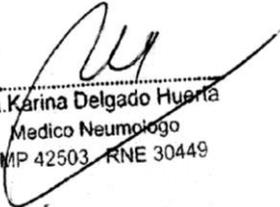
.....

Opinión de aplicabilidad: Aplicable (X) Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Apellidos y nombres del juez evaluador: Karina Delgado Huerta Lima, 24 de Octubre del 2018.....
 DNI: 29738368.....

Especialidad del evaluador: Medico-Neumólogo.....

FIRMA Y SELLO


 Dra. Karina Delgado Huerta
 Medico Neumólogo
 CMP 42503 RNE 30449

ANEXO 04: PERMISO PARA EJECUCIÓN DE TESIS



PERÚ

Ministerio
de Defensa

Ejército
Del Perú

Comando
de Salud del Ejército

Hospital
Militar Central

Departamento
de Apoyo a la Docencia

"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Jesús María, 2 de Octubre de 2018

Oficio N° 1034 / AA-11/8/HMC/DADCI

Señorita Bachiller ALVARADO VALDIVIA NATALY TERESA

Asunto: Autorización para ejecución de trabajo de investigación que se indica

Ref: a. Solicitud del interesado s/n del 2 Septiembre 2018
b. Proyecto de investigación (47 folios)
c. Directiva N° 002/ Y- 6.j.3.c./05.00 "Normas para la realización de trabajos de investigación y ensayos clínicos en el Sistema de Salud Del Ejército".

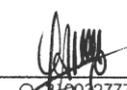
Tengo el agrado de dirigirme a Ud., para comunicarle que visto el proyecto de Investigación, el Comité de Ética del HMC, aprueba que Ud Bachiller Tecnología Médica ALVARADO VALDIVIA NATALY TERESA (UPT), ejecute el Trabajo de investigación titulado: "GRADO DE ASOCIACION ENTRE DIABETES MELLITUS Y REINCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN TRABAJADORES CASTRENSES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL , PERIODO 206-2017".

Por tal motivo como investigadora debe coordinar con el Servicio de Neumología y para la revisión de las Historias clínicas con el Dpto. de Registros Médicos de nuestro hospital, sujetándose a las normas de seguridad existentes, incluyendo el consentimiento informado para actividades de docencia e investigación, a fin de no comprometer a la Institución bajo ninguna circunstancia, sin irrogar gastos a la institución, asimismo al finalizar el estudio deberá remitir una copia del trabajo en físico y virtual al Departamento de Capacitación del HMC (DADCI) para su conocimiento y difusión.

Es propicia la oportunidad para expresarle nuestra consideración más distinguida.

Dios Guarde a Ud.




O-16032777-A+
LUIS MENDIETA MORODIAZ
CRL EP
Jefe del DADCI
HOSPITAL MILITAR CENTRAL

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado..... 01
- Dpto. Seguridad.....01
- Dpto. de Reg. Médicos... 01
- Serv. Neumología..... 01
- Archivo..... 01/05
LMM/eyl

ANEXO 05: GRÁFICOS

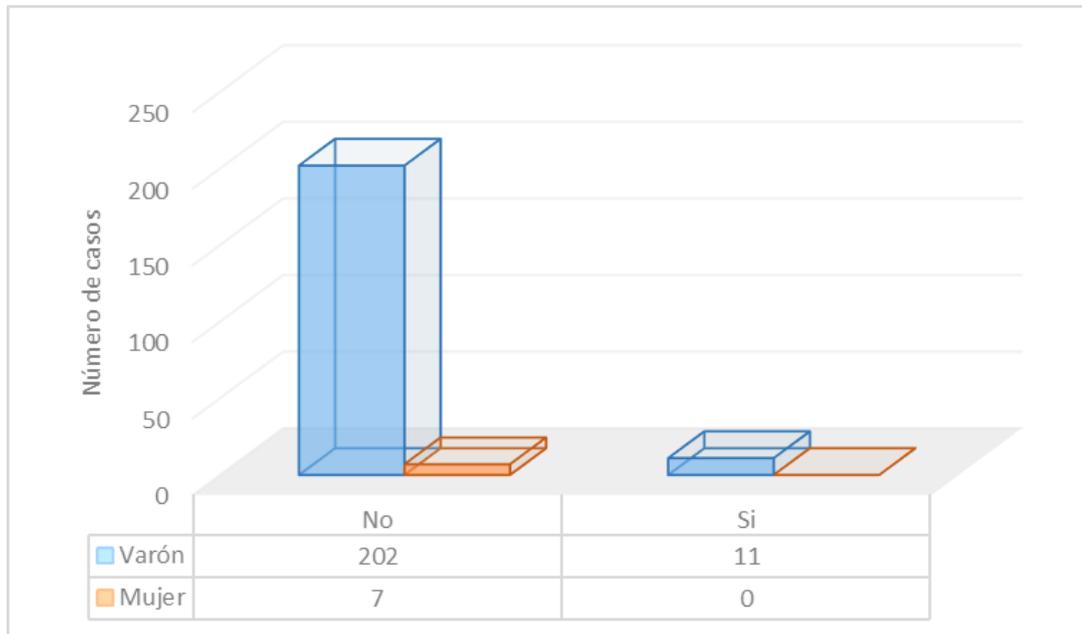


Gráfico 1. Proporción de recidiva de TB según sexo

Interpretación

Se muestra que la recidiva de TB estuvo constituida estrictamente por varones.

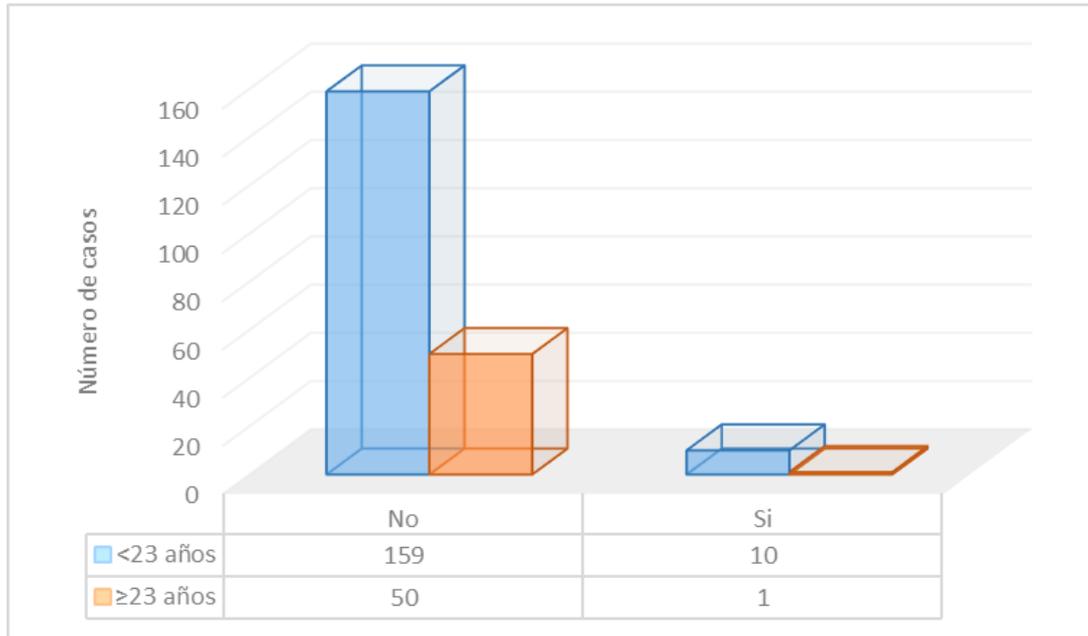


Gráfico 2. Proporción de recidiva de TB según grupo etario

Interpretación

Se muestra que la recidiva de TB fue mayor en aquellos trabajadores menores a 23 años

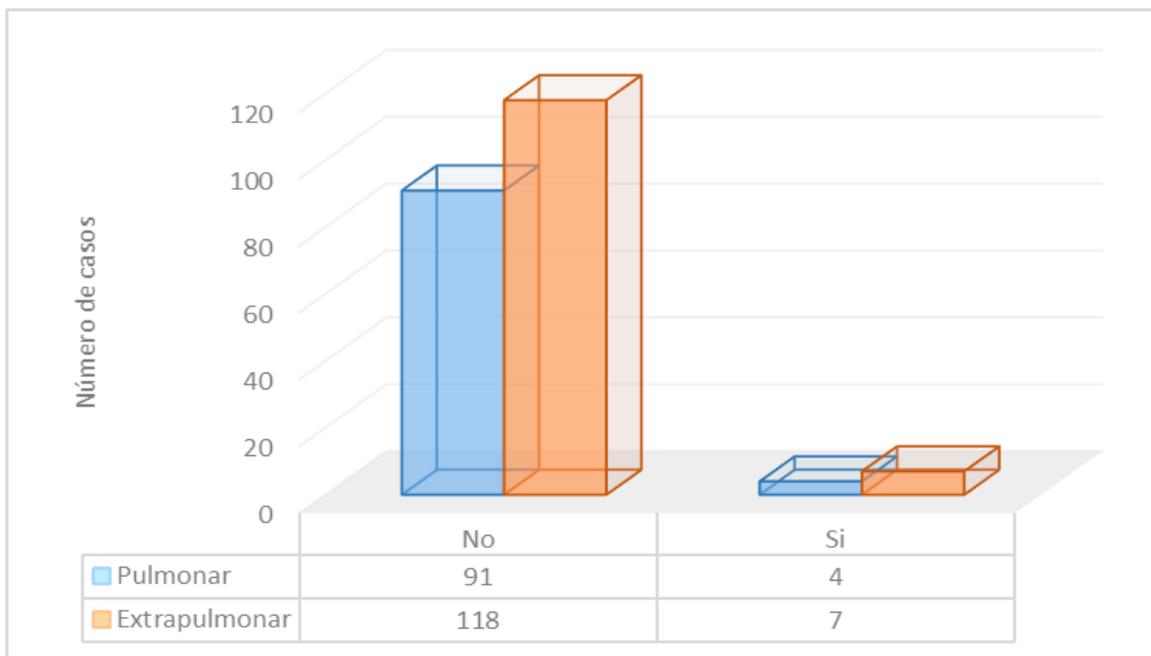


Gráfico 3. Proporción de recidiva de TB según tipo de órgano afectado

Interpretación

Se muestra que la recidiva de TB fue mayor en quienes tuvieron antecedentes de haber padecido TB extrapulmonar.

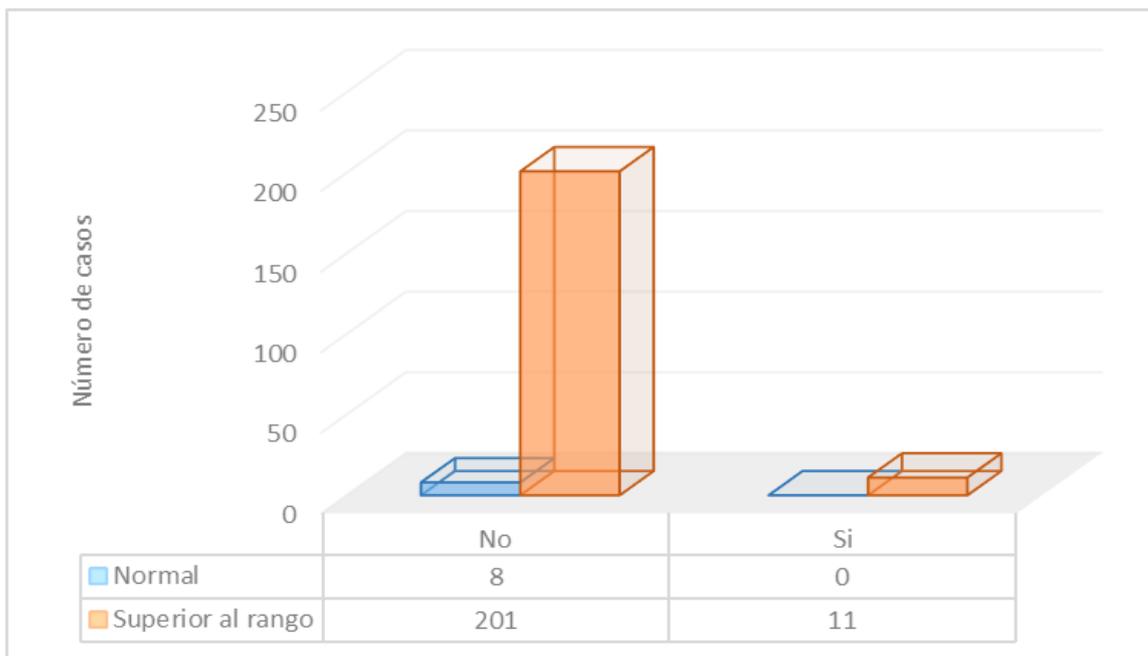


Gráfico 4. Proporción de recidiva de TB según niveles de ADA

Interpretación

Se muestra que la recidiva de TB estuvo constituida estrictamente por aquellas personas que presentaron niveles de ADA por encima del rango de normalidad; así mismo, esta característica se presenta en mayor proporción en aquellos que no tuvieron recidiva de TB.

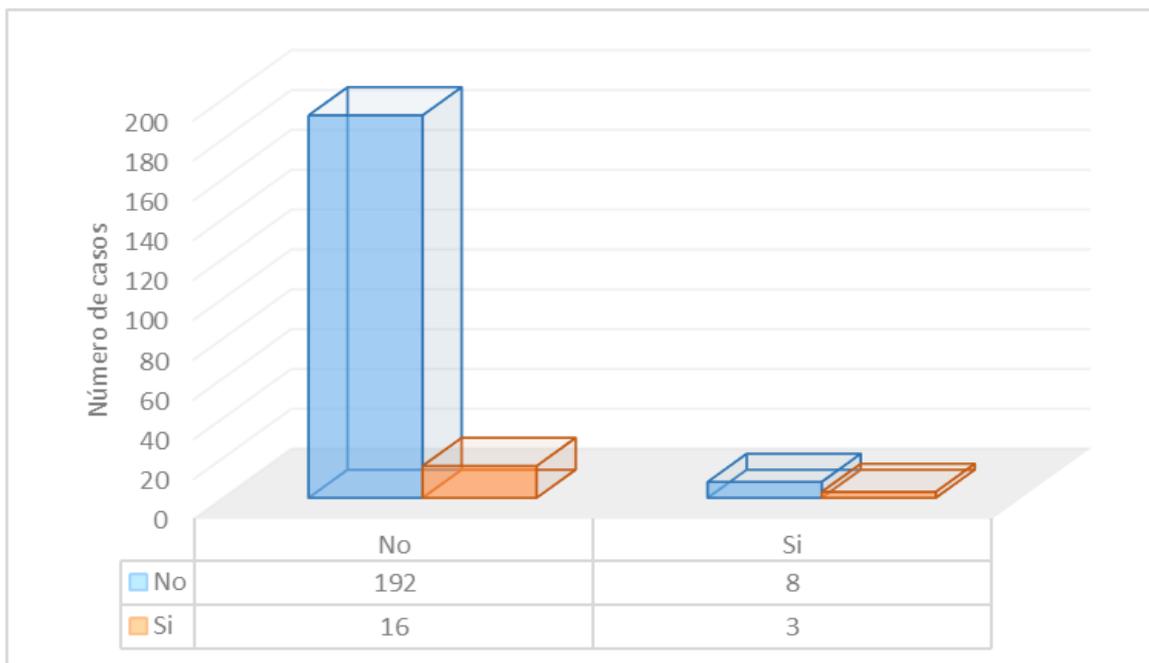


Gráfico 5. Proporción de recidiva de TB según MDR

Interpretación

Se muestra que los casos MDR tuvieron mayor proporción en aquellos que no tuvieron recidiva de TB.

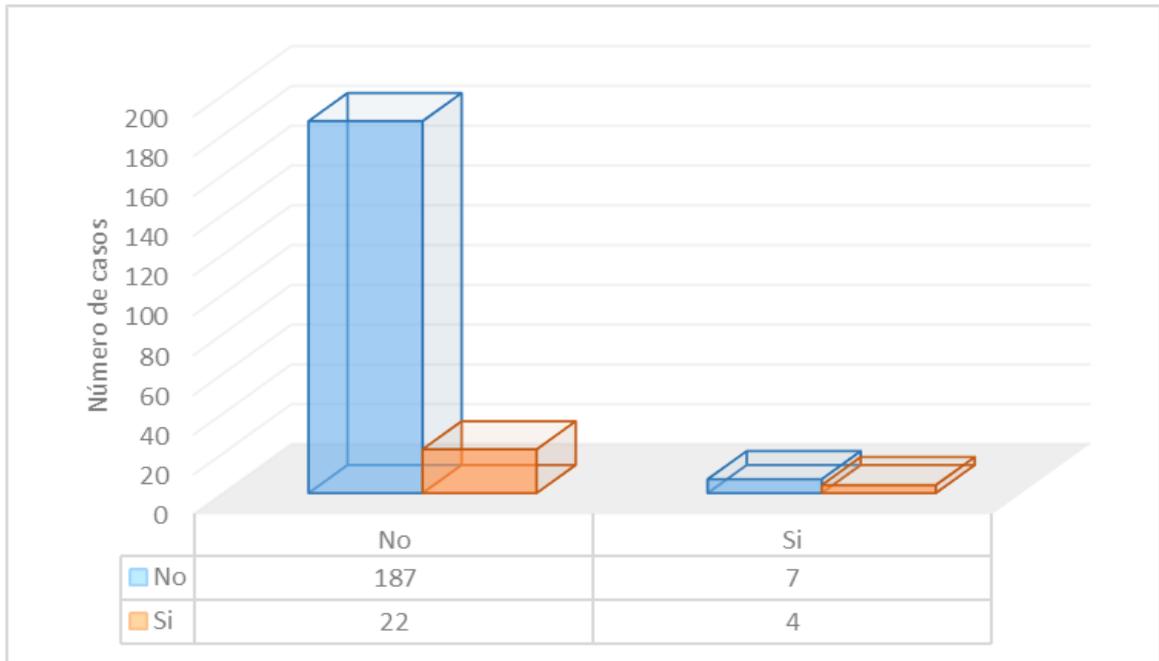


Gráfico 6. Proporción de recidiva de TB según DM2

Interpretación

Se muestra que en más de la mitad de los pacientes con recidiva de TB, presentaron DM2.