

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure holding a staff and a banner. Above the shield is a papal tiara and a lion rampant. The shield is flanked by two columns. The outer ring of the seal contains the Latin text "CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTIVATA ALENENSIS IN TERTIO".

**RESPUESTA TERAPÉUTICA A TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS**

**ANA BEATRIZ BATRES MARROQUIN
DIEGO ANDRÉS RAMÍREZ URÍZAR**

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro/a en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Julio 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.264.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ana Beatriz Batres Marroquin

Registro Académico No.: 200630002

Diego Andrés Ramírez Urizar

Registro Académico No: 200610256


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **RESPUESTA TERAPÉUTICA A TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**

Que fue asesorado: Dr. Héctor Domingo Cabrera Juárez MSc.

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.

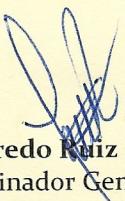
Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **julio 2017**.

Guatemala, 21 de junio de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 20 de abril de 2017

Doctora

Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital General San Juan de Dios

Presente

Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta los doctores **ANA BEATRIZ BATRES MARROQUÍN** Carné No. 200630002 y el doctor **DIEGO ANDRÉS RAMÍREZ URÍZAR** Carné No. 200610256 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: "**RESPUESTA TERAPÉUTICA A TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**".

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Batres Marroquín** y el Dr. **Ramírez Urizar** han incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Héctor Cabrera J.
Neumología.
Col. 5977

Dra. Héctor Domingo Cabrera Juárez MSc.

Asesor de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 20 de abril de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **ANA BEATRIZ BATRES MARROQUÍN** Carné No. 200630002 y el doctor **DIEGO ANDRÉS RAMÍREZ URÍZAR** Carné No. 200610256 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula: **“RESPUESTA TERAPÉUTICA A TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS”**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Batres Marroquín** y el Dr. **Ramírez Urizar**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

ORA. MAYRA E. CIFUENTES
MEDICO Y CIRUJANO
COL. 5914

Dr. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.
Revisor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darnos sabiduría y ser siempre nuestra guía.

A nuestros padres, por ser ejemplo de lucha, valentía y humildad. Por su gran apoyo en todo momento desde el inicio de nuestra carrera.

A nuestras hermanas y hermanos, abuelos, tíos y primos, por su confianza y motivación.

A nuestros amigos, por ser familia que nos permitimos elegir y su apoyo incondicional.

A nuestros Maestros, por compartir experiencias y enseñanzas. Por ser ejemplo de perseverancia, dedicación y vocación.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, nuestra casa de estudios, por abrirnos las puertas para alcanzar esta meta.

Al Hospital General San Juan de Dios y Hospital San Vicente, por habernos forjado en nuestra noble profesión.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página	
Capítulo I	Introducción	1
Capítulo II	Antecedentes	
	Tuberculosis	3
	Diabetes	16
	Diabetes y tuberculosis	20
Capítulo III	Objetivos	24
Capítulo IV	Materiales y Métodos	25
Capítulo V	Resultados	31
Capítulo VI	Discusión y Análisis	34
	Conclusiones	36
	Recomendaciones	37
Capítulo VII	Referencia bibliográfica	38
Capítulo VIII	Anexos	42

ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1.	Características generales de la población	31
Tabla 2.	Características generales y respuesta terapéutica a los 5 meses	31
Tabla 3.	Análisis de riesgos proporcionales de Cox	32

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Página
Gráfica 1. Análisis de Kaplan-Meier de respuesta terapéutica y diabetes mellitus	33

RESUMEN

La Diabetes mellitus (DM) es conocida como factor de riesgo para infección pulmonar por complejo *Mycobacterium tuberculosis*. **Objetivos:** Determinar si existe diferencia en la respuesta terapéutica a los cinco meses de tratamiento antifímico de primera línea para tuberculosis pulmonar, entre pacientes con y sin diabetes mellitus y determinar si existe diferencia en el tiempo de respuesta al tratamiento. **Método:** Estudio de cohorte retrospectiva en que se revisó expedientes clínicos de pacientes con DM y tuberculosis pulmonar y se comparó con expedientes de pacientes sin DM en relación 2:1. Se evaluó el tiempo de respuesta al tratamiento. **Resultados:** La edad promedio de los participantes fue 43.16 años (± 16.23), el 59.7% eran hombres ($p < 0.001$). A los cinco meses de tratamiento, 92.8% ($n = 387$) de todos los pacientes negativizaron el esputo, en los diabéticos el 87.2% y en los no diabéticos el 95.3% (RR 0.92, IC 95% 0.86 - 0.98). En el análisis de riesgos proporcionales de Cox, la diabetes se mantuvo como un factor de riesgo independiente de las demás características (HR 0.74, IC 95% 0.59 - 0.63) para la respuesta terapéutica. El tiempo promedio para negativizar el esputo en los diabéticos fue de 2.58 (± 1.62) meses y en los no diabéticos 1.96 (± 1.34) ($p < 0.0001$). De acuerdo a la curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier, se encontró diferencia significativa en la respuesta terapéutica ($p = 0.0002$). **Conclusiones:** la DM se asocia falla terapéutica a los cinco meses y a mayor tiempo para presentar respuesta terapéutica.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Tuberculosis pulmonar, *Mycobacterium tuberculosis*.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que tiene como trastorno principal la hiperglicemia. Es una patología en la cual intervienen múltiples factores, además de la elevación crónica de la glicemia, se caracteriza también por resistencia a la insulina y un defecto en la secreción de la misma (1)(2).

La prevalencia global ha aumentado en los últimos años, se ha duplicado desde 1980 al 2014, pasando de 4.7% a 8.5% respectivamente para la población adulta, este aumento se ha presentado de prisa en países de ingresos bajos y medianos. Para el 2014 la carga global de diabetes fue aproximadamente 422 millones de personas comparado con los 108 millones para 1980 (3).

Se conoce a la tuberculosis (Tb) como una enfermedad infecciosa y causa principal de mortalidad a nivel mundial. Aproximadamente 9.6 millones de personas enfermaron de Tb en el año 2014, y 1.5 millones murieron por esta enfermedad. Ésta es una de las cinco causas principales de muerte en mujeres entre 15 y 44 años y fue la causa de una de cada tres muertes en personas infectadas con VIH en el 2015. La incidencia de Tb en Guatemala para el 2010 fue de 62 casos por 100,000 personas a comparación del 2015 que fue de 57 casos por 100,000 personas. Sin tener una diferencia estadística notable, hubo mejoras en la cobertura de tratamiento antituberculoso (4).

La relación entre Tb y diabetes se ha documentado previamente. Éste binomio se ha relacionado a resultados desfavorables principalmente en el tratamiento de la Tb. Múltiples factores aumentan el riesgo de complicaciones, entre los que es importante mencionar la interacción medicamentosa negativa entre antifímicos e hipoglicemiantes orales, difícil control glicémico durante la infección y principalmente inmunosupresión secundaria a diabetes mellitus (5)(6).

En el año 2013 en Tanzania se evaluó los resultados del tratamiento antituberculoso en pacientes diabéticos en un estudio de cohortes, el riesgo relativo de mortalidad a los 5 meses fue de 5.09 (7).

En México, se realizó un estudio prospectivo del 1995 al 2010 en donde se evaluó la relación de la DM y Tb. De todos los pacientes con Tb pulmonar, un 29.63% tenían DM, estos tuvieron mayor riesgo de presentar manifestaciones clínicas severas, falla terapéutica y recurrencia de la enfermedad. Así mismo en México, entre los años 2000 a 2012, la incidencia de Tb asociada a diabetes tuvo un incremento del 82.63%, mientras que la incidencia independiente de diabetes disminuyó un 26.77% (8).

La Federación Internacional de Diabetes, predice un aumento en la prevalencia un 55% en 20 años, por lo que países con alta prevalencia de Tb se vuelven vulnerables (9).

Atendiendo a lo anterior, entidades como la OMS/OPS han iniciado propuestas para la detección y manejo oportuno de ambas enfermedades. Es importante conocer el comportamiento de estas enfermedades en conjunto, para disminuir complicaciones y mejorar la calidad de vida de cada paciente (10)(11).

Los objetivos de esta investigación fueron determinar la respuesta terapéutica al quinto mes de tratamiento entre pacientes con y sin DM y la diferencia en el tiempo de respuesta al tratamiento antituberculoso de primera línea para Tb pulmonar.

II. ANTECEDENTES

1. Tuberculosis

1.1 Definición

El término tuberculosis(Tb) describe un amplio abanico de entidades clínicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* (o con menos frecuencia, por *Mycobacterium bovis*) (12).

La Tb es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Regularmente afecta a los pulmones (Tb pulmonar), pero también puede afectar a otros órganos (Tb extra pulmonar) (13).

1.2 Epidemiología

La Tb es la segunda causa de muerte en todo el mundo por un agente infeccioso único, por detrás únicamente del VIH (13).

Antes del advenimiento de la quimioterapia, la Tb era una de las principales causas de muerte a nivel mundial, disminuyendo la mortalidad tras la llegada de drogas antituberculosas (14). Los tratamientos efectivos para Tb se desarrollaron inicialmente en 1940, sin embargo la droga más efectiva de primera línea, rifampicina, no estuvo disponible sino hasta la década de 1960 (13).

1.3 Incidencia

A nivel mundial, 9.6 millones de casos nuevos fueron reportados en el 2014, equivalente a una tasa de 133 casos por 100,000 habitantes, sin embargo, la incidencia de la Tb ha disminuido en un promedio de 1.5% por año y es actualmente 18% más baja que en el año 2000. Del total de los casos, 5.4 millones corresponden a hombres, 3.2 millones a mujeres y 1.0 millones a niños (13).

El mayor número de casos nuevos fue reportado en Asia (58%), seguido por la región africana (28%), región mediterránea este (8%), región europea (3%) y la región de las Américas (3%).

Los seis países con las mayores tasas de incidencia fueron: India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistán, y Sudáfrica, ocupando los tres primeros, el 43% del total (13).

Globalmente para el 2014, se estimaron 1.2 millones de casos nuevos de Tb en pacientes VIH positivo, los cuales ocupan el 12% de todos los casos reportados de Tb. La mayor proporción de pacientes con Tb coinfectados con VIH se presentó en la Región del África, con un 32%; esto representa el 74% de los casos de Tb en las personas que viven con VIH a nivel mundial (13).

En cuanto a Tb multidrogorresistente (TB MDR), para el 2014, se reportó aproximadamente 480,000 nuevos casos a nivel mundial, incluyendo los casos de Tb MDR primaria y adquirida (13).

1.3.1 En Guatemala

Según el Registro Nacional de las Personas, RENAP, la población de Guatemala para el año 2015, supera los 16,7 millones de habitantes (15). Para el año 2014, la OMS informa, que la incidencia de casos de Tb, incluyendo los pacientes VIH positivo, fue de 9,200, que corresponde a una tasa de 57/100,000 habitantes. En pacientes infectados con VIH, la incidencia para ese mismo año, fue de 840 personas, que corresponde a una tasa de 5.3/100,000.

En cuanto a casos de Tb MDR, según la OMS, Guatemala en el año 2014, reportó 353 casos de Tb a los cuales se les realizó pruebas para detección de multidrogorresistencia, y equivalen al 17% de los casos confirmados para Tb.

Según los casos de Tb notificados, se estima que 130 son multidrogorresistentes; de éstos, únicamente 62 casos se confirmaron MDR (48% de lo estimado). Sin embargo, se tiene reportes que únicamente 42 casos iniciaron tratamiento, los cuales equivalen al 68% de los casos notificados.

1.4 Prevalencia

Se estima a nivel mundial que en el año 2014, se documentó 13 millones de casos, los cuales equivalen a una tasa de 174/100,000 y para finales del año 2015 se estima que la prevalencia disminuyó un 42% a nivel mundial desde 1990, con lo cual no se logra el objetivo del milenio. Sin embargo, dos regiones de la OMS, la región de las Américas y la Región del Pacífico Oeste, alcanzaron la meta antes del 2015 (13).

En Guatemala, los casos notificados suman 3,163, con una tasa de 20/100,000. Un total de 2103 se confirmaron bacteriológicamente, 550 diagnosticados clínicamente y 352 casos reportados de Tb extra pulmonar. En casos de recaídas, 132 casos confirmados bacteriológicamente, 15 diagnosticados clínicamente y 11 casos de Tb extra pulmonar. 61 casos reportados de pacientes previamente tratados, excluyendo recaídas (16).

1.5 Mortalidad

Aproximadamente 1.5 millones de personas fallecieron a causa de Tb en el 2014, 1.1 millones corresponden a personas VIH negativo y 390,000 a VIH positivo. El mayor porcentaje de muertes, ocurrió en las regiones de África y sudeste asiático.

La tasa de mortalidad global, disminuyó un 47% desde 1990 hasta el 2015, con lo cual no se cumplen los objetivos del milenio, sin embargo, dos regiones de la OMS alcanzaron la meta 10 años antes del plazo límite, estas corresponden a la región de las Américas y la región oeste del pacífico.

En Guatemala, en el año 2014, se reportó 260 muertes en pacientes VIH negativos (tasa de 1.6/100,000) y 540 en pacientes VIH positivo (tasa de 3.4/100,000), lo cual hace un total de 800 muertes (tasa 5/100,000)

Los avances son importantes, la mortalidad por Tb ha descendido un 47% desde 1990, y casi la totalidad de esta mejora, se ha producido a partir del año 2000 cuando se fijaron los objetivos de desarrollo del milenio. Se estima que se han logrado salvar aproximadamente 43 millones de vidas entre 2000 y 2014.

1.6 Tuberculosis Drogo Resistente

La Tb drogo resistente plantea un desafío inmenso para el control de la enfermedad; significa que la mycobacteria causante la infección, es resistente a alguno o varios de los medicamentos utilizados para tratarla. Puede ser primaria, es decir, que ya está presente antes de instaurar el tratamiento y se debe a la transmisión de cepas de *M. tuberculosis* farmacorresistentes, o secundaria, lo que apunta a la aparición de resistencia después de haber recibido tratamiento antituberculoso (12).

Pueden presentarse dos escenarios en cuanto a resistencia a medicamentos antifímicos, la Tb multidrogorresistente (Tb MDR), causada por mycobacterias resistentes a por lo menos dos medicamentos: isoniazida y rifampicina, los cuales son medicamentos de primera línea contra la Tb; otro término utilizado es la Tb extremadamente resistente (Tb XDR), causada por mycobacterias resistentes a por lo menos isoniazida y rifampicina, así como a todas las fluoroquinolonas y a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (Ej. Amikacina, kanamicina o capreomicina) (17).

La Tb drogo resistente constituye una amenaza para el control de Tb a nivel mundial. A finales del año 2014, 153 países contaban con datos sobre drogo resistencia. Globalmente, un estimado de 3.3% (IC 95%) de casos nuevos, y un 20%(IC 95%) de casos previamente tratados, presentan Tb MDR (13).

La Tb XDR para el año 2015, se ha notificado en 105 países, y se calcula que aproximadamente el 9.7% de los casos de Tb MDR tienen Tb XR.

Nunca se habían realizado tantas pruebas de detección de la farmacorresistencia como en el 2014, se sometió el 58% de los pacientes tratados con anterioridad y el 12% de los nuevos casos, porcentajes superiores al 17% y el 8.5%, respectivamente, que se registró en el 2013. Esta mejora se debe en parte, al empleo de pruebas moleculares rápidas. Si se hubiesen realizado pruebas de farmacorresistencia en todos los casos de Tb notificados en el 2014, la cifra estimada de casos de Tb multidrogorresistente hubiera sido cercana a los 300,000, y más de la mitad de ellos se habrían registrado en la India, China y la Federación de Rusia.

El número de casos detectados en todo el mundo (123,000) representa solo el 41% de esta estimación mundial, y solo el 26% de los 480,000 casos incidentes de Tb multidrogorresistente que, según las estimaciones, hubo en el 2014.

La región con mayores deficiencias en cuanto a la detección, es la del pacifico occidental, en la que solo se detectó el 19% de los casos notificados, que según las estimaciones tendrán Tb MDR (13).

En el 2014, 111,000 personas iniciaron tratamiento contra la Tb MDR, cifra que supone aumento del 14% con respecto a 2013. A nivel mundial solo se trató con éxito al 50% de los pacientes con Tb MDR, sin embargo la meta establecida para el 2015, fue tratar con éxito al 75% o más, de los pacientes con Tb MDR; esto se logró en 15 de los 27 países con alta carga de Tb MDR, así como en las regiones de Europa y de las Américas.

En el 2015 se han notificado casos de Tb ultrarresistente (Tb XR) en 105 países, y se calcula que el 9.7% de los casos de Tb MDR tienen Tb XR (13).

1.7 Microbiología

El complejo *M. tuberculosis* abarca siete especies del género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae* y orden *Actinomycetales*.

Se engloban las especies *M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis-Calmette y Guerin*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii* y *Mycobacterium canettii*. Estas especies son las causantes de Tb en humanos y animales (18).

M. tuberculosis desencadena la inmensa mayoría de los casos de Tb humana. *M. bovis* es responsable de la enfermedad en el ganado vacuno y se disemina a los seres humanos a través del contacto con los animales y por el consumo de leche no pasteurizada. *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium canetti* son causas inusuales de Tb en África. *Mycobacterium caprae*, otro patógeno del ganado caprino y vacuno, *Mycobacterium microti*, un patógeno de los roedores, y *Mycobacterium pinnipedii*, un patógeno de las focas pueden ser causa de Tb zoonótica en los seres humanos (12).

La especie de *M. tuberculosis* desencadena la inmensa mayoría de los casos de Tb humana. *M. bovis* es responsable de la enfermedad en el ganado vacuno y se disemina a los seres humanos a través del contacto con los animales y por el consumo de leche no pasteurizada.

Los seres humanos constituyen el único reservorio para *M. tuberculosis*, aunque numerosos animales son sensibles a la infección. Su crecimiento es lento, con un período de generación de 15 – 20 horas, comparado con el tiempo inferior a la hora de los patógenos bacterianos más comunes, y el crecimiento visible tarda entre 3 y 8 semanas en un medio sólido.

El término bacilos alcohol-ácido resistentes es prácticamente sinónimo de micobacteria, aunque *Nocardia* y algunos otros microorganismos presentan gran variabilidad en esta característica.

En la tinción de Ziehl-Neelsen, un frotis fijado, recubierto con carbol fucsina se calienta, se aclara y se decolora con alcohol-ácido y posteriormente se contrasta la tinción con azul de metileno. La tinción de Kinyoun es una modificación en la que no es necesario el calentamiento.

Los microorganismos adoptan la forma de bacilos arrosariados ligeramente doblados de 2-4 mm de largo por 0.2 – 5 mm de ancho. En el esputo a menudo se sitúan en paralelo, o bien dos microorganismos se pegan por los extremos para formar una V.

Se necesitan aproximadamente 10.000 microorganismos/ml de esputo para que el frotis sea positivo y la detección de al menos 10 microorganismos en un portaobjetos es óptima; la detección de un único microorganismo en un portaobjetos es sumamente sospechosa. La sensibilidad del frotis de esputo de bacilos alcohol-ácido resistentes, cuando se compara con el cultivo, es del 60% (19).

1.8 Etiología y Patogenia

1.8.1 Forma de transmisión

Casi todas las infecciones por *M. tuberculosis* se deben a la inhalación de núcleos de microgotas, es decir, partículas infecciosas procedentes de una persona con Tb pulmonar aerosolizadas por la tos, los estornudos o al hablar, que se secan mientras se transmiten por el aire, permanecen suspendidas durante períodos prolongados y alcanzan las vías respiratorias terminales. Un acceso de tos puede producir 3.000 núcleos de microgotas infecciosas, la misma cifra que una conversación durante 5 minutos, mientras que el estornudo genera un número muy superior. Como consecuencia, el aire de una habitación ocupada por una persona con Tb pulmonar, puede permanecer contagiosa incluso 30 minutos después de que ésta la abandone. Aunque en teoría, un núcleo de microgota puede ser suficiente para establecer una infección, normalmente se necesita una exposición prolongada e inóculos aerosolizados múltiples.

La capacidad de transmisión de las diferentes cepas de *M. tuberculosis* es sumamente variable, pero la infección no suele producirse al aire libre, ya que *M. tuberculosis* es destruido por la luz ultravioleta.

Las gotas de gran tamaño en las secreciones respiratorias y en los fómites no tienen importancia en la transmisión, por lo que es innecesario adoptar medidas especiales para los utensilios de cocina y la ropa de cama.

El foco inicial suele ser subpleural y estar en la zona intermedia del pulmón (porciones inferiores de los lóbulos superiores y porciones superiores de los lóbulos, inferior y medio), donde la mayor magnitud del flujo aéreo favorece el depósito de los bacilos. Muy rara vez se desarrollan focos iniciales extrapulmonares en abrasiones cutáneas, el intestino, la orofaringe o los genitales, y todas ellas se asocian a adenopatías regionales.

El foco pulmonar inicial es típicamente único, aunque en el 25% de los casos puede haber focos múltiples. Las bacterias son ingeridas por los macrófagos alveolares, que pueden ser capaces de eliminar un número pequeño de bacilos.

No obstante, la multiplicación bacteriana tiende a continuar sin impedimentos, destruyendo a los macrófagos.

Los linfocitos y monocitos transportados por vía hematológica son atraídos hacia el foco, y los últimos se diferencian hacia macrófagos, que ingieren los bacilos liberados desde las células en degeneración, y lentamente se desarrolla una neumonitis.

Los macrófagos infectados son transportados por el sistema linfático hasta los ganglios linfáticos regionales (hiliares, mediastínicos y en ocasiones, supraclaviculares o retroperitoneales), pero en el huésped sin inmunidad pueden diseminarse por todo el cuerpo por vía hematológica. Durante esta diseminación linfohematológica, algunos tejidos favorecen la retención y la multiplicación de los bacilos. Entre ellos están los ganglios linfáticos, los riñones, las epífisis de los huesos largos, los cuerpos vertebrales y las áreas meníngeas yuxtaependimarias próximas al espacio subaracnoideo, pero sobre todo las áreas posteroapicales de los pulmones (12).

Antes del desarrollo de hipersensibilidad (reactividad a la tuberculina), los microbios crecen sin impedimentos, tanto en el foco inicial como en los focos metastásicos, proporcionando el nido para la enfermedad progresiva subsiguiente en los ápices pulmonares y en localizaciones extrapulmonares, de forma precoz o tras un período de latencia variable (12).

1.8.2 Historia natural de la infección

Luego de la inhalación de las partículas infecciosas, y su disposición a nivel pulmonar, pueden establecerse cuatro escenarios:

1. Despeje de la micobacteria del organismo
2. Enfermedad primaria: inicio de enfermedad activa.
3. Infección latente
4. Reactivación de la enfermedad: inicio de la enfermedad activa, tras varios años de infección latente

1.9 Tuberculosis Primaria

El bacilo tuberculoso establece la infección a nivel pulmonar, cuando es inhalado en gotitas lo suficientemente pequeñas (5 a 10micrones) para llegar al espacio alveolar, donde desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas; si el sistema de defensa innato del huésped falla en erradicar la infección, el bacilo prolifera dentro de los macrófagos alveolares, a esto se le conoce como primo infección tuberculosa.

A nivel pulmonar, los macrófagos producen citosinas y quimiocinas que atraen células fagocíticas, incluyendo monocitos, otros macrófagos alveolares y neutrófilos, que generalmente forman una estructura granulomatosa nodular llamada *tubérculo*. Si la replicación bacteriana no es controlada, el tubérculo aumenta de tamaño, permitiendo que el bacilo tenga contacto con el drenaje linfático. Esto conlleva a la formación de linfadenopatías, las cuales son características de la infección primaria por Tb.

Esta lesión producida por la expansión del tubérculo dentro del parénquima pulmonar, que involucra a los ganglios linfáticos, se conoce como complejo de Ghon.

1.10 Reactivación de la enfermedad

La reactivación de Tb, resulta de la proliferación de micobacterias adquiridas durante la infección primaria. Los individuos con infección latente y sin antecedentes médicos, la reactivación ocurre aproximadamente en 5 a 10% de los casos. Inmunosupresión está claramente asociada con la reactivación de Tb, a pesar de que no se conocen a cabalidad los factores del huésped que mantienen la infección en un estado latente y las causas que hacen que ésta última, se active.

Algunos de los estados de inmunosupresión asociados con la reactivación de la Tb incluyen:

- Infección por VIH y SIDA
- Enfermedad renal crónica
- Diabetes mellitus
- Linfomas
- Uso de corticoesteroides
- Uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y su receptor

- Disminución de la inmunidad celular asociada con la edad.
- Fumar cigarrillos (20).

El proceso de la enfermedad durante la reactivación de Tb, suele ser localizada; en general, existe compromiso de los ápices pulmonares, la diseminación de la enfermedad no es usual, al menos que el huésped esté severamente inmunosupreso (20).

1.11 Tuberculosis Latente

La infección latente por tuberculosis es definida como un estado de viabilidad bacteriana persistente, control inmunológico y no evidencia de tuberculosis activa manifiesta clínicamente.

La OMS la define como: la presencia de respuesta inmune contra los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, sin evidencia clínica de tuberculosis activa.

El riesgo de padecer de tuberculosis en pacientes con tuberculosis latente es de 5 al 15%, en la mayoría de los casos la enfermedad se presenta en los primeros cinco años después de la infección inicial (21).

1.12 Diagnóstico

Inicialmente, el diagnóstico de tuberculosis se basa en la sospecha de la enfermedad, según el campo epidemiológico, clínico y radiográfico. Es importante tener en consideración la infección por *M. tuberculosis* como diagnóstico diferencial en pacientes con infecciones respiratorias, principalmente para evitar retraso en el diagnóstico y la terapéutica.

La evaluación debe iniciarse en el paciente ambulatorio, sin embargo, en situaciones en las cuales las circunstancias clínicas no lo permiten o existe riesgo de transmisión de la enfermedad, debe darse ingreso hospitalario, con aislamiento adecuado.

El diagnóstico se confirma aislando al microorganismo en secreciones o tejido del huésped. En algunas circunstancias, el diagnóstico bacteriológico no es posible.

En el 15 a 20% de los casos con sospecha clínica, no se logra establecer la confirmación bacteriológica.

1.12.1 Resultados de baciloscopia en tuberculosis pulmonar

La baciloscopía constituye el método prioritario y recomendado internacionalmente para el diagnóstico de la tuberculosis. El sintomático respiratorio debe contar con tres muestras de esputo para baciloscopía (BAAR seriado).

1.12.2 Cultivos

Mediante el cultivo es posible incrementar la confirmación del diagnóstico de tuberculosis en aproximadamente 15-20% del total de casos y en 20-30% de los casos de tuberculosis pulmonar.

Si se considera el total de casos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar confirmado bacteriológicamente, la baciloscopia detecta el 70-80% y el cultivo 20-30% el restante. Estas cifras están condicionadas por la situación epidemiológica. Cuando es necesario priorizar el uso de recursos, el cultivo es reservado para los sintomáticos que no han podido ser diagnosticados por baciloscopia.

Con éste criterio, se siembran principalmente las muestras de sintomáticos adultos con enfermedad pulmonar poco avanzada, las de los niños y todas las muestras extrapulmonares. En ciertas circunstancias, el cultivo permite dar seguridad al resultado de la baciloscopia positiva (22).

Por su sensibilidad y porque detecta únicamente bacilos vivos, el cultivo es el mejor método para demostrar la curación del paciente al finalizar el esquema terapéutico. Sin embargo, es difícil asegurar el acceso al cultivo a todos los pacientes a los que se les da el alta. El cultivo permite realizar la prueba de sensibilidad a los antibióticos, identificar a los casos que necesitan una reformulación de la quimioterapia y orientar la conformación de un nuevo esquema de tratamiento.

Para este fin, es necesario cultivar las muestras de pacientes que tienen riesgo de estar afectados por tuberculosis resistente al esquema estandarizado de primera línea. El cultivo es el mejor método disponible para cerciorar falla de tratamiento.

Para detectarlos, evitando demoras, se cultivan las muestras de casos bajo tratamiento con baciloscopia positiva al finalizar el segundo mes de quimioterapia, y se realiza la prueba de sensibilidad inmediatamente después de desarrollado el cultivo en el caso en que la baciloscopia persista positiva en el siguiente control (22).

1.13 Tratamiento

Las metas de tratamiento para tuberculosis son: erradicar la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, prevención del desarrollo de resistencia a los fármacos, y prevención de recaídas de la enfermedad.

Antes de que se dispusiese de fármacos eficaces, el 50% de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa moría en el transcurso de 2 años y solamente se curaba el 25%.

Gracias a la quimioterapia, el tratamiento satisfactorio se convirtió en un objetivo razonable en todos los adultos. En la práctica, los fallos se producen por la existencia de resistencias farmacológicas o por regímenes inapropiados y, lo más importante, por la falta de cumplimiento del tratamiento. Es por esta razón por lo que la responsabilidad de un tratamiento adecuado ha pasado a depender del médico y de los departamentos sanitarios más que del paciente, lo que resalta la importancia de un tratamiento observado directamente (TOD) (12).

1.13.1 Fármacos antituberculosos

La Organización Mundial de la Salud clasifica a los fármacos anti-Tb en cinco grupos:

1. Drogas de primera línea orales: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y rifabutina
2. Drogas inyectables: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm) y estreptomina (Sm).
3. Fluoroquinolonas: levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx), gatifloxacina (Gfx).
4. Drogas de segunda línea orales: cicloserina (Cs)/terizidona (Tz), etionamida (Eto)/protionamida (Pt), ácido p-amino salicílico (PAS).

5. Miscelánea de fármacos con distintos niveles de actividad sobre *M. tuberculosis*: clofazimina, linezolid, amoxicilina-clavulánico, imipenem/cilastatina, isoniacida en altas dosis (15-20 mg/kg/día), tioacetazona, claritromicina.

El tratamiento de la tuberculosis comprende dos fases: una inicial intensiva que dura entre 2 y 3 meses y otra de consolidación que dura de 4 a 5 meses, dependiendo de la categoría del paciente y del esquema adoptado.

La disminución paulatina y sostenida en la escala de positividad hasta la negativización de la baciloscopia evidencia buena evolución del paciente, independientemente del esquema, se aconseja examinar por baciloscopia una muestra por mes de cada paciente de tuberculosis pulmonar con baciloscopia inicial positiva.

Si esto no es posible, se debe examinar por lo menos una muestra matinal al final de la fase intensiva. Si la baciloscopia es negativa, coincidiendo con mejoría clínica y cumplimiento del tratamiento, se pasa a la segunda fase de tratamiento. Si por el contrario, la baciloscopia continúa positiva, será enviada para cultivo para el caso en que se requiera prueba de sensibilidad y se evaluará si el paciente puede pasar a la fase de continuación o si debe extenderse la primera fase.

Luego se debe tomar al menos otra muestra para microscopía al finalizar el 4º mes para controlar la evolución del paciente y detectar un posible fracaso del tratamiento, y una al finalizar el tratamiento para confirmar la curación. La detección del fracaso de tratamiento es más seguro cuando se basa en reiterados resultados positivos de baciloscopías en sucesivas muestras del paciente (23).

El tiempo conversión de esputo con tratamiento antifímico de primera línea para tuberculosis pulmonar es tema de discusión, ya que existe variabilidad por varios factores. En un estudio prospectivo en la India, en el 2012, se calculó una mediana de tiempo para conversión de esputo por medio de baciloscopia de 35 días y por cultivo 45 días (24).

2. Diabetes Mellitus

2.1 Definición

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia (1). Es un trastorno metabólico multifactorial, además de la hiperglicemia crónica, se caracteriza por resistencia a la insulina y un defecto en la secreción de insulina.

La prevalencia de DM está aumentando en todo el mundo en gran parte debido al incremento de la obesidad y la alta frecuencia de sedentarismo en la población. Los factores exactos que conducen al desarrollo de la resistencia a la insulina y la disfunción final de la célula β pancreática no se han aclarado plenamente, sin embargo la resistencia a la insulina e inflamación, gluco-lipotoxicidad y disfunción de la célula β , disfunción mitocondrial y la plasticidad celular y memoria metabólica forman puntos importantes de investigación (2).

Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de ésta (1).

2.2 Clasificación

Según la Asociación Americana de Diabetes, esta patología se clasifica en las siguientes categorías:

- Diabetes tipo 1: debida a destrucción de células beta pancreáticas, usualmente conlleva a deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2: debida a la disminución de la secreción de insulina en el contexto de resistencia a la misma.
- Diabetes Gestacional: diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo.

- Tipos específicos de diabetes: secundarias a otras causas, por ejemplo, síndromes diabéticos monogénicos, como diabetes neonatal y diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), enfermedades del páncreas exocrino, como fibrosis quística, y diabetes inducida por drogas o químicos, por ejemplo, con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento de VIH/SIDA o después de un transplante de órganos (25).

2.3 Epidemiología

Según las estimaciones de la OMS, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en el 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta (3), mientras que en Guatemala, para el 2015, se estima una prevalencia de 5% (16).

Se calcula que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes. Más del 80% de las muertes por diabetes se registra en países de ingresos bajos y medios y se estima que para el año 2030, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 (26).

2.4 Fisiopatología

La DM tipo 2 es compleja e implica la interacción de factores ambientales y genéticos, aunque existen 3 alteraciones constantes:

- 1) Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, músculo, grasa y especialmente en el hígado, fenómeno que se conoce como lipotoxicidad.
- 2) Secreción alterada de la insulina en respuesta al estímulo con glucosa por alteración en las células beta del páncreas.
- 3) Producción aumentada de glucosa por el hígado con incremento en la gluconeogénesis y disminución de los depósitos hepáticos de glucosa por estimulación del glucagón.

2.5 Diagnóstico

Según las recomendaciones de la Asociación Americana de la Diabetes 2016, el diagnóstico de diabetes debe basarse según niveles de glucosa plasmática, ya sea, glucosa plasmática en ayunas, o glucosa plasmática dos horas después de una carga de glucosa oral de 75gr, o según los niveles de hemoglobina glicosilada (Cuadro No. 1).

Los mismos test se utilizan para diagnosticar pacientes con diabetes o prediabetes.

CUADRO No. 1

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS (25)
Glucosa en ayunas mayor a 126mg/dl (7.0 mmol/L). Ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica por al menos 8 horas.
ó
Glucosa 2 horas después de test de tolerancia a la glucosa, mayor a 200mg/dl (11.1mmol/L) El test debe realizarse luego de ingerir una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75gr de glucosa anhidrida disuelta en agua.
ó
Hemoglobina glicosilada A1C mayor a 6.5% (48 mmol/mol). El test debe de ser realizado en un laboratorio que utiliza el método certificado por NGSP y estandarizado por el ensayo de control de diabetes y complicaciones (DCCT).
ó
En pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica, debe de obtenerse una glicemia al azar mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

Fuente: Cameron F. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. Am Diabetes Assoc [Internet]. 2016;39. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf

2.6 Diabetes y tuberculosis

La diabetes mellitus es factor de riesgo para desarrollar tuberculosis; esto la clasifica como un problema de salud pública, más aún, en países en donde la infección por *M. tuberculosis* y la diabetes mellitus tienen altas tasas de incidencia. También existe evidencia, que la diabetes mellitus está asociada con aumento de la severidad de la tuberculosis, afectando la presentación, respuesta al tratamiento, extensión radiológica, retraso en la conversión del esputo y aumento del riesgo de recaídas y fallo terapéutico (27).

2.6.1 Epidemiología

La OMS establece a la diabetes como una epidemia mundial, afectando principalmente a países de ingresos económicos bajos y medios, en donde se reportan aproximadamente 80% del total de las muertes por diabetes mellitus (8).

La carga global de diabetes mellitus aumenta, se estima que para el 2030, aproximadamente 438 millones de personas padecerán esta enfermedad, y más del 80% de los casos, se reportarán en adultos que habitan en países en desarrollo. La convergencia de estas dos epidemias puede conllevar a un aumento de la incidencia de tuberculosis, en países donde aumentan los casos reportados de diabetes mellitus.

De acuerdo a estudios de cohorte, pacientes con diabetes mellitus tienen aproximadamente tres veces más riesgo de desarrollar tuberculosis, comparado con pacientes que no tienen DM (28). Jiménez-Corona y colaboradores, en un estudio prospectivo realizado en México, en donde exponen la relación entre diabetes mellitus y tuberculosis, principalmente resultados en el tratamiento, evidencian que los pacientes con diabetes mellitus, tuvieron retraso en la conversión de esputo, y fallo terapéutico.

También concluyeron que este grupo de pacientes, tiene manifestaciones clínicas y radiológicas más severas que los pacientes sin diabetes mellitus.

Las tasas de muerte durante el tratamiento en pacientes con y sin DM, fueron similares, sin embargo, luego de la finalización del tratamiento, la mortalidad secundaria a otras causas diferentes a tuberculosis fue mayor, en pacientes con diabetes (8).

2.6.2 Alteraciones de la inmunología

La diabetes mellitus es predictor de resultados negativos durante el tratamiento de tuberculosis. Existen estudios en los cuales se demuestra que la inmunidad celular y humoral se ven afectadas en pacientes con DM, principalmente en aquellos con hiperglicemia crónica.

En un estudio en donde comparan la respuesta inmune de pacientes con tuberculosis, diabéticos y no diabéticos, fué evidente que en los pacientes diabéticos, existe un aumento de antígenos mycobacterianos estimuladores de células TCD8, que expresan citocinas tipo 1, como interferón C, interleucina 2, y citocinas tipo 17 (IL 17F); aumento en antígenos mycobacterianos estimuladores de células NK, que expresan citosinas tipo 1 (factor de necrosis tumoral alfa) y tipo 17 (IL 17A, IL 17F).

En contraste, las células TCD8+, éstas se econtraron con una disminución en la expresión de marcadores citotóxicos como: perforinas, granzima B y CD107, ambas en niveles basales y después de la estimulación antigénica o estimulación anti CD3, mientras que los linfocitos NK se encontraron con disminución de la expresión de antígenos estimuladores de CD 107 únicamente. No se encontró evidencia de alteraciones en el número o distribución de células TCD8+ o NK (27).

2.6.3 Factores del huésped

- Alteración de la respuesta inmune asociada a hiperglicemia: La quimiotaxis de neutrófilos y la adherencia al endotelio vascular, fagocitosis, actividad bactericida intracelular, opsonización e inmunidad mediada por células se encuentran disminuídas en pacientes con hiperglicemia. Investigaciones para identificar los mecanismos de alteración de la inmunidad han reportado (29):
- La liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) e interleucina 1 beta por parte de macrófagos, está disminuida en ratones diabéticos, comparado con ratones control.
- Los niveles de proteína inflamatoria 2 de los macrófagos, un mediado de reclutamiento de neutrófilos a nivel pulmonar, se encuentra significativamente disminuida en ratones con diabetes comparados con un grupo control.
- La hiperglicemia impide la opsonofagocitosis, inhibiendo la formación de iones superóxido a travez de la desviación de NADPH de la vía del poliol.

- La glicación de methylglioxal (producto de la glicosilación avanzada), la cual constituye la vía principal de daño producido por la diabetes mellitus, inhibe la producción de interleucina 10 de las células mieloides, así como el interferón gamma de las células T; esto también reduce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC I) de la superficie de las células mieloides.
- Los niveles altos de glucosa inhiben completamente la unión de oligosacáridos por la lecitina tipo C, esta unión es necesaria para varias funciones del sistema inmune.
- Insuficiencia vascular: la enfermedad vascular es común en diabetes, cuando está presente, puede dar como resultado isquemia de los tejidos, lo cual precipita el crecimiento de microorganismos microaerófilos y anaeróbicos simultáneamente. Deprime las funciones bactericidas dependiente de oxígeno o leucocitos, altera la respuesta inflamatoria local y la absorción de antibióticos.
- Neuropatía periférica sensorial: trauma local menor en pacientes con diabetes y neuropatía periférica, resulta en úlceras en piel, las cuales son propensas a infecciones. Lesiones en la piel en estos pacientes pasan inadvertidas hasta que se presenta una infección.
- Neuropatía autonómica: pacientes con diabetes y neuropatía autonómica asociada, desarrollan retención urinaria y estasis de la misma, lo cual predispone a infecciones del tracto urinario.
- Colonización de mucosas y piel: particularmente en pacientes a quienes se les administra insulina diariamente, presentan colonización nasal asintomática de *S. Aureus* (29).

El sistema innato y adaptativo pueden estar afectados, muchos autores están de acuerdo, en que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior, por medio de la vía de disfunción granulocítica de los neutrófilos y alteración en la inmunidad mediada por células. Ésta última, conjunto con la hiperglicemia persistente, juega un papel importante en el aumento de la prevalencia de Tb. Sin embargo, la mejoría en el tratamiento de la diabetes mellitus, disminución de la glicemia, puede revertir el defecto de la función inmune y disminuye la susceptibilidad a infecciones. La disfunción del sistema inmune y la inflamación crónica, son características comunes de obesidad y diabetes mellitus, así que podrían estar involucradas en aumento de infecciones por Tb (5).

2.6.4 Alteracion durante y al final de tratamiento

Ha sido demostrado, que el impacto de la diabetes mellitus en el resultado del tratamiento de tuberculosis, determina que la DM aumenta el riesgo de resultados combinados de: fallo y muerte, muerte y recaída.

Sin embargo, algunos estudios estiman la mortalidad en ciertos grupos de edad y según comorbilidades, esto puede infraestimar el efecto negativo de la diabetes sobre el resultado de tratamiento de la tuberculosis. Esto implica resultados negativos en pacientes tratados por tuberculosis, con un riesgo aumentado de transmisión secundaria, y aumento en la incidencia de Tb (30).

En cuanto a negativización del cultivo, se ha demostrado que los pacientes con diabetes mellitus, tienen retraso en la conversión del esputo, de aproximadamente dos a tres meses. El efecto de la diabetes mellitus en, fallo del tratamiento y muerte o muerte por si sola, fue modesto, sin embargo, el efecto negativo sobre la muerte por si sola, tuvo prevalencia en múltiples estudios. Hay que tener en cuenta que esto puede explicarse, debido a que estos pacientes tenían comorbilidades importantes, como el VIH (30).

Es importante mencionar, que aún no se ha demostrado si un control efectivo de la diabetes tiene un impacto positivo sobre los resultados durante y al final del tratamiento en el paciente con tuberculosis. Esto implica, que los programas encargados en el control de tuberculosis, incluyan guías sobre el adecuado manejo de diabetes mellitus en este grupo de pacientes (31). Deben de establecerse estrategias de control, que integren programas de prevención de diabetes mellitus y programas de control de tuberculosis, y viceversa, evaluando su efectividad de manera cuidadosa, ya que ambas enfermedades son epidemias mundiales, donde yace la importancia de implementar estas medidas (32).

III. OBJETIVOS

- 3.1** Determinar si existe diferencia en la respuesta terapéutica a los cinco meses de tratamiento antifímico de primera línea para tuberculosis pulmonar, entre pacientes con y sin diabetes mellitus.
- 3.2** Determinar si existe diferencia en el tiempo de respuesta al tratamiento antifímico de primera línea para tuberculosis pulmonar, entre pacientes con y sin diabetes mellitus.

IV. MATERIALES Y MÉTODO

4.1 Tipo de estudio

De cohorte retrospectiva.

4.2 Población (Criterios de inclusión y exclusión)

Población 1: Pacientes con diabetes mellitus y tuberculosis pulmonar, mayores a 18 años, que iniciaron tratamiento con antifímicos de primera línea, sin ninguna inmunodeficiencia. Se consideró como diabetes a todos los pacientes diagnosticados previamente según información tomada de la base de datos.

Población 2: Pacientes sin diabetes mellitus y con tuberculosis pulmonar, mayores a 18 años, que iniciaron tratamiento con antifímicos de primera línea, sin ninguna inmunodeficiencia y que tuvieron seguimiento entre los años 2013 a 2015, sin tratamiento o antecedente para Diabetes Mellitus.

4.3 Muestra

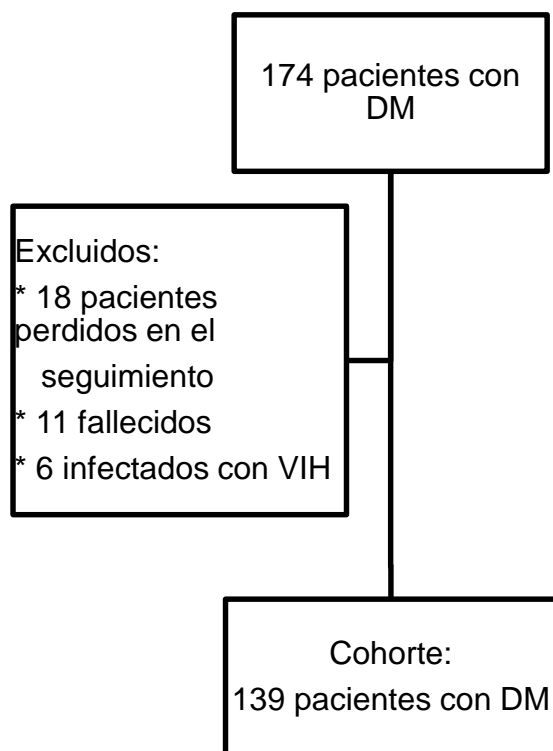
Para la población 1 se revisó los 174 expedientes clínicos de pacientes con diabetes mellitus tratados para tuberculosis pulmonar con antifímicos de primera línea entre los años 2013 al 2015. De los 174 pacientes, se omitió a 35, 11 fallecidos antes de terminar controles de esputo, 18 perdidos en el seguimiento y 6 infectados con VIH, para un total de 139 pacientes que cumplieron el seguimiento. Luego, de forma aleatoria simple se escogió a 278 pacientes sin diabetes mellitus que cumplían con los criterios de inclusión, para tener una relación de 2:1 entre controles y cohorte (Figura 1).

4.4 Unidad de análisis (sujeto)

Información tomada de expedientes clínicos de pacientes tratados por tuberculosis pulmonar (cohorte y controles).

Figura 1

Proceso de selección de diabéticos y controles



4.5 Variables estudiadas y Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala	Unidad de Medida
Tiempo de respuesta	Tiempo estimado para que el paciente no presente esputo positivo por baciloscopía y cultivo de esputo.	Número de meses para que el paciente no tenga esputo positivo para <i>M. tuberculosis</i> por Zielh-Neelsen o cultivo.	Cuantitativa	Razón	Meses.
Respuesta Terapéutica	Paciente que tiene análisis de esputo o cultivo positivo para <i>Micobacterium tuberculosis</i> después del 5to mes de tratamiento.	Presencia de esputo positivo para <i>M. tuberculosis</i> por 5 meses o más a pesar de tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad registrada en el expediente.	Cuantitativa Continúa	Razón	Años.
Sexo	Rasgos o características biológicas que diferencian a los individuos, masculino o femenino.	Sexo registrado en el expediente.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino

Diabetes mellitus	Antecedente de DM o presenta los siguientes criterios al ingreso: Glucosa plasmática en ayunas: mayor o igual a 126mg/dl Glucosa plasmática 2-h postprandial: mayor o igual a 200mg/dl Glucosa plasmática al azar: mayor o igual de 200mg/dl HbA _{1c} : mayor o igual a 6.5%.	Diabetes mellitus registrada o no en el expediente	Cualitativa	Nominal	Si No
-------------------	--	--	-------------	---------	-------

4.6 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Boleta de recolección de datos. Ver anexo 1.

4.7 Procedimientos para la recolección de la información

Para la cohorte (los pacientes con diabetes) se solicitó al departamento de registro y estadística del Hospital San Vicente, 174 expedientes clínicos de los pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus, tratados con medicamentos antifímicos de primera línea entre los años 2013-2015. Para los pacientes sin diabetes, se seleccionó de forma aleatoria simple el doble de expedientes de pacientes con tuberculosis pulmonar tratados con antifímicos de primera línea, la selección de los expedientes clínicos de los pacientes sin diabetes se realizó de acuerdo a números aleatorios generados por medio de la página www.random.org.

Al revisar los expedientes, se registró las iniciales del nombre, número de historial clínico, edad, sexo y se buscó el antecedente de diabetes. Después de anotar los datos generales del paciente se revisó los estudios de baciloscopia y cultivos de esputo seriados de forma mensual.

Se anotó el tiempo en que presentaron estudios microbiológicos negativos, para poder medir el tiempo de conversión del esputo y si presenta falla terapéutica a los cinco meses de iniciado el tratamiento.

4.8 Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación

Se obtuvo autorización de Comité de Ética del Hospital San Vicente. El estudio no tuvo contacto directo con pacientes; no se revelará por ningún motivo los nombres de los pacientes cuyos expedientes fueron revisados. La información tomada de los expedientes no se usó para otra causa más que el estudio. Se comparte la información tomada con el informe final, a las autoridades universitarias y a la comunidad médica.

4.9 Procedimientos de análisis de información

Se procedió a tabular los datos obtenidos del instrumento de recolección mediante una base de datos que se digitalizó utilizando el programa Epi Info® 3.5.4.

La presencia de asociación se determinó mediante el uso de las siguientes mediciones:

- Test de t de Student: se realizó este test para medir la diferencia de media para la variable del tiempo de conversión de esputo.
- Estimador de Kaplan Meier: se tomó como sobrevivencia el tener esputos positivos para *M. tuberculosis* a los 5 meses de tratamiento (falla terapéutica) para la comparación entre las poblaciones de pacientes con diabetes y sin diabetes.
- Riesgo Relativo (RR): se estimó el riesgo relativo con intervalos de confianza al 95%, para analizar la falla terapéutica en las poblaciones de pacientes con diabetes y pacientes sin diabetes.

4.10 Alcances y límites

Esta investigación tuvo el objetivo de buscar la diferencia en la respuesta al tratamiento antifímico de primera línea para tuberculosis pulmonar entre pacientes con DM y sin DM, esta se midió a través de las variables: falla terapéutica y tiempo de conversión de esputo. La investigación se realizó en el Hospital Nacional San Vicente siendo el centro de referencia nacional para tuberculosis. Se usaron los expedientes de los pacientes que consultaron entre los años 2013 a 2015.

V. RESULTADOS

Se estudió a 417 pacientes, la edad promedio fue 43.16 años (± 16.23), el menor de 18 y el mayor de 85; el 59.7% eran hombres ($p < 0.001$).

Los pacientes diabéticos eran en promedio ocho años mayores que los que no diabéticos ($p < 0.001$). De los diabéticos, el 52.5% eran mujeres ($p < 0.001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales

	Diabetes Mellitus				% Total	Valor p
	Si = 139	%	No = 278	%		
Edad promedio (\pm DE)	48.89	± 12.71	40.29	± 17.05		< 0.001
Sexo						
Femenino	73	43.5	95	56.5	40.3	< 0.001
Masculino	66	26.5	183	73.5	59.7	

A los cinco meses de tratamiento, 92.8% ($n = 387$) de todos los pacientes negativizaron el esputo. En los diabéticos el 87.2% había respondido al tratamiento, mientras que en los no diabéticos el 95.3% RR 0.92 (IC 95% 0.86 - 0.98) interpretándose de tal forma, que los pacientes sin Diabetes tienen 8% de menor riesgo de no responder a tratamiento antifímico de primera línea. En el análisis bivariable, no se encontró posible asociación de la respuesta terapéutica con la edad y el sexo (RR 0.95, IC 95% 0.90 - 1.05) (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales y respuesta terapéutica a los 5 meses

	Respuesta terapéutica				% Total	Valor p
	Si = 387	%	No = 30	%		
Edad promedio (\pm DE)	42.9	± 16.15	45.6	± 17.32		0.38
Sexo						
Femenino	152	90.5	16	9.5	40.3	0.06
Masculino	235	94.3	14	5.7	59.7	
Diabetes mellitus						
Si	122	87.8	17	12.2	33.3	0.005
No	265	95.3	13	4.7	66.7	

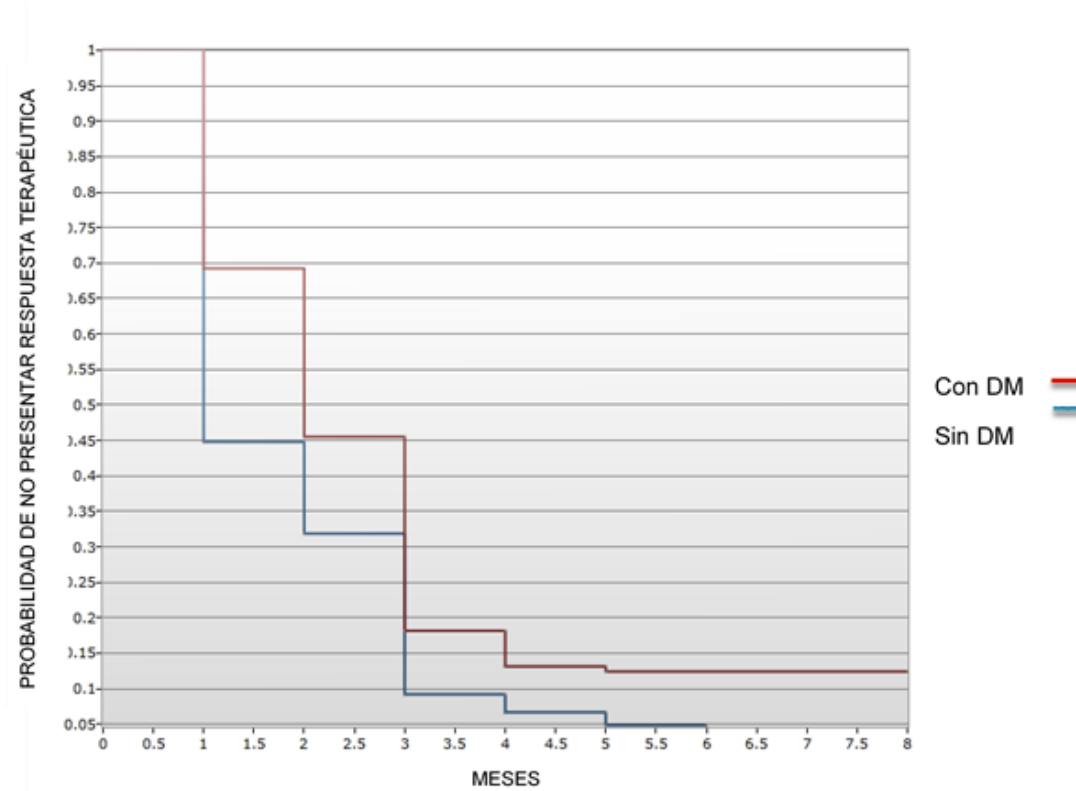
En el análisis de riesgos proporcionales de Cox, la diabetes se mantuvo como un factor de riesgo independiente de las demás características (HR 0.74, IC 95% 0.59 - 0.63) para la respuesta terapéutica (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de riesgos proporcionales de Cox

Características	HR	IC 95%	Valor p
Diabetes (si/no)	0.74	0.59 - 0.93	0.01
Edad	1.00	0.99 - 1.00	0.69
Sexo (Masc/fem)	1.10	0.89 - 1.36	0.34

El tiempo promedio para negativizar el esputo en los diabéticos fue de 2.58 (\pm 1.62) meses, y en los no diabéticos 1.96 (\pm 1.34) ($p < 0.0001$). De acuerdo a la curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier, se encontró diferencia significativa en la respuesta terapéutica entre diabéticos y no diabéticos ($p = 0.0002$). La curva continuó hasta 8 meses en los diabéticos y 6 meses en los no diabéticos (Figura 1).

Gráfica 1. Análisis de Kaplan-Meier de respuesta terapéutica y diabetes mellitus.



VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Los resultados de esta investigación apoyan la hipótesis que los diabéticos con tuberculosis pulmonar tienen más riesgo de presentar falta de respuesta terapéutica a los cinco meses de tratamiento antituberculoso (falla terapéutica) y que prolongan más el tiempo para presentar respuesta terapéutica. La respuesta al tratamiento en los diabéticos fue independiente a la edad y sexo de los pacientes. Los resultados de la diabetes sobre las variables de respuesta al tratamiento son las piedras angulares de este estudio.

Existen estudios previos que documentan resultados variables sobre el efecto de la diabetes en la respuesta terapéutica a Tb pulmonar. Investigaciones en Fiji (33), Arabia Saudita (34) y Brasil (35) no relacionan a la diabetes como factor independiente para respuesta terapéutica, mientras que estudios en México (8)(32) y Korea del Sur (36) relacionan a la diabetes como factor independiente para respuesta terapéutica. En este estudio se encontró que existe más riesgo de falla terapéutica en pacientes con diabetes. Los estudios varían en método y tamaño de población, así como diferencias en la prevalencia de diabetes y tuberculosis en la población de cada país.

Yoon Soon et. al. (36) en su investigación encontraron que el mal control glicémico en diabetes (hemoglobina glicosilada mayor a 7%) se relaciona a falta de respuesta terapéutica. La población del nuestro estudio y el estudio de Yoon Soon et al, tienen resultados similares sobre la respuesta terapéutica, aunque en este estudio no se pudo evaluar este aspecto.

Con respecto al tiempo de respuesta terapéutica en los diseños de estudios previos evaluados, no usan variables de tiempo para respuesta terapéutica, sino utilizan la variable retraso en la respuesta terapéutica, la cual miden con respuesta o no al tratamiento a los 60 días (2 meses) (8)(32).

Singla et. al documentan tiempos promedios de conversión en semanas de 5.4 contra 4.6 semanas en pacientes con diabetes y sin diabetes respectivamente (34).

Jiménez-Corona et. al. y Delgado-Sánchez reportan una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta tardía entre las poblaciones con diabetes y sin diabetes (8)(32). En esta investigación se encontró mayor tiempo promedio de conversión de esputo en los diabéticos. Estudios en Mexico presentan un análisis multivariable incluyendo edad, sexo y diabetes como factores de riesgo independientes para respuesta terapéutica (8), Delgado-Sánchez et. al. (32) documentan que únicamente la variable diabetes tiene asociación estadísticamente significativa para falla terapéutica. Sus resultados se asimilan a este estudio, interpretándose que la edad y el sexo no interfieren en la respuesta tardía o la falta de respuesta terapéutica.

No se encontraron estudios de análisis de Kaplan–Meier valorando la sobrevida como la persistencia de esputos positivos, ya que las revisiones previas, utilizan variables dicotómicas para su evaluación.

Existen estudios que explican las posibles causas del resultado negativo de la DM sobre la infección por M. Tuberculosis. Parece ser que la mayor incidencia de Tb en pacientes con DM es multifactorial, la base inmunológica para explicar la mayor susceptibilidad aún no se conoce por completo, aunque varios autores sugieren que tanto el sistema innato como adaptativo, se ven involucrados (5)(32).

Sin embargo, una mejoría en el control glicémico, disminuye la susceptibilidad a infecciones en pacientes con DM. La inflamación crónica es un factor común en pacientes obesos y con DM, y puede estar asociada a mayor incidencia de infección por Tb. El rol del factor socioeconómico en la infección por Tb ha sido resaltado, donde sugiere que existe mayor riesgo de falla al tratamiento, especialmente en poblaciones marginales (5).

Una de las principales limitantes de este estudio, es que no se obtuvieron datos del tiempo de evolución de la diabetes mellitus, el tipo de tratamiento recibido, y estimación del control glicémico de los pacientes por medio de hemoglobina glicosilada. Tampoco se tomó en cuenta el nivel socioeconómico de los pacientes, ya que no se encontraba descrito en la base de datos.

En conclusión, la diabetes mellitus se asocia a mayor riesgo de falla terapéutica y mayor tiempo de conversión de esputo, independientemente de edad y sexo.

6.2 CONCLUSIONES

6.2.1 Los pacientes con Tb pulmonar y diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de falta de respuesta terapéutica al quinto mes de tratamiento antifímico (falla terapéutica).

6.2.2 La respuesta al tratamiento antibuculoso en pacientes diabéticos es independiente a la edad y sexo.

6.2.3 La presencia de diabetes mellitus se asocia a un mayor tiempo a negativización microbiológica de *M. tuberculosis* en el esputo (respuesta terapéutica) y menor probabilidad de no responder con cada mes de tratamiento.

6.3 RECOMENDACIONES

6.3.1 Es importante conocer el porcentaje de hemoglobina glicosilada como medida de control glicémico de los pacientes con diabetes mellitus y tuberculosis pulmonar, por lo que se recomienda que en estudios prospectivos se cuantifique este valor, para monitoreo de respuesta al tratamiento de este grupo especial de pacientes.

6.3.2 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

Organizar capacitaciones dirigidas a los médicos tratantes, a cerca de la respuesta al tratamiento para tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus, con el fin de informar y concientizar a los pacientes y el personal de salud sobre la relación entre esta infección y la DM.

6.3.3 A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Capacitar a personal médico en formación, sobre la importancia de conocer la respuesta terapéutica hacia los antifímicos de primera línea para tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus.

6.3.4 Al Hospital San Vicente:

Dar seguimiento personalizado y especializado a los pacientes con diabetes mellitus que padecen de infección por *M. tuberculosis*, ya que se conoce su menor respuesta al tratamiento para Tb.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna 17 edición. [Internet]. McGraw Hill; 2012. Available from: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=865§ionid=68954974>
2. Pérez B F. Epidemiología Y Fisiopatología De La Diabetes Mellitus Tipo 2. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2009;20(5):565–71. Available from: http://www.clinicalascondes.com/area-academica/pdf/MED_20_5/01_Dr_Perez.pdf
3. OMS. Informe Mundial de la diabetes. Organ Mund la salud [Internet]. 2016;4. Available from: <http://www.idf.org/node/26452?language=es>
4. OMS [Internet]. [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
5. Pizzol D, Gennaro F Di, Chhaganlal KD, Fabrizio C, Monno L, Putoto G, et al. Tuberculosis and diabetes : current state and future perspectives. Trop Med Int Heal [Internet]. 2016;21(6):694–702. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12704/abstract>
6. Riza AL, Pearson F, Ugarte-gil C, Alisjahbana B, De S Van, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):740–53.
7. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: A prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. Trop Med Int Heal. 2013;18(7):822–9.
8. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. Thorax [Internet]. 2013;68(3):214–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250998>
9. The Lancet. Diabetes and tuberculosis: a wake up call. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2014;2(9):677. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70192-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70192-5)
10. Panamerican Health Organization. OPS-OMS. Diabetes y tuberculosis. [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 21]. p. Página web. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8979%3A2013-diabetes-tuberculosis&catid=911%3AAdiabetes-contents&Itemid=40045&lang=es
11. Barceló AA, Granado M, Castellanos LG. La Amenaza dual de la diabetes y la tuberculosis en las Americas. Woldr Heal Organ Organ Panam la Salud [Internet]. 2011;1–11. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22822&Itemid=270

12. Mandell, Gerald L. MD M, Bennett, John E. MD M, Dolin, Raphael M. Mandell, Douglas y Bennett, Enfermedades Infecciosas, principios y práctica. 2012. 4072 p.
13. Anderson L, Dean A, Falzon D, Floyd, Katherine, Garcia Baena I, Gilpin C, Glaziou P, et al. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2015 [Internet]. Vol. 20, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
14. Tiemersma EW, Werf MJ Van Der, Borgdorff MW, Williams BG, Nico JD. Natural History of Tuberculosis : Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients : A Systematic Review. PLoS Med [Internet]. 2011;6(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483732>
15. RENAP. Registro Nacional de las Personas RENAP [Internet]. [cited 2016 Aug 20]. Available from: <https://www.renap.gob.gt/>
16. OMS. Guatemala. OMS [Internet]. 2016;1. Available from: <http://www.who.int/countries/gtm/es/>
17. CDC Tuberculosis Resistente [Internet]. CDC. 2016 [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/drtb/mdrtbspanish.htm>
18. Herrera-León L, Pozuelo-Díaz R, Molina Moreno T, Valverde Cobacho A, Saiz Vega P, Jiménez Pajares MS. Aplicación de métodos moleculares para la identificación de las especies del complejo Mycobacterium tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2009;27(9):496–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409673>
19. Apers L, Mutsvangwa J, Magwenzi J, Chigara N, Butterworth A, Mason P, et al. A comparison of direct microscopy , the concentration method and the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the examination of sputum for acid-fast bacilli. 2003;7(April 2002):376–81.
20. Horsburgh R, Rubin E. Latent Tuberculosis Infection in the United States. N Engl J Med [Internet]. 2011;364:1441–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1005750>
21. Getahun H, Matteelli A, Chaisson R, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med [Internet]. 2015;372:2127–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1405427>
22. Organización Panamericana de la salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica. parte 2 Cultivo. Organ Panam la Salud [Internet]. 2008;114. Available from: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/tb-labs-cultivo\[2\].pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/tb-labs-cultivo[2].pdf)
23. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report Treatment of Tuberculosis American Thoracic Society , CDC , and Infectious Diseases Society of America Centers for Disease Control and Prevention. CDC [Internet]. 2003;52. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm>
24. Parikh R, Nataraj G, Kanade S, Khatri V, P M. Time to sputum conversion in smear positive pulmonary TB patients on category I DOTS and factors delaying it [Internet]. J Assoc Physicians India. 2012 [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=time+to+sputum+conversion+parikh>

25. Cameron F. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. Am Diabetes Assoc [Internet]. 2016;39. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf
26. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health [Internet]. 2014;176. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
27. Kumar NP, Sridhar R, Nair D, Banurekha V V., Nutman TB, Babu S. Type 2 diabetes mellitus is associated with altered CD8+ T and natural killer cell function in pulmonary tuberculosis. Immunology [Internet]. 2014;144(4):677–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363329>
28. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. PLoS Med [Internet]. 2008;5(7):1091–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18630984>
29. Weintrob A, Sexton D. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus [Internet]. UpToDate. 2015 [cited 2016 Aug 20]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-infections-in-persons-with-diabetes-mellitus>
30. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med [Internet]. 2011;9:81. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3155828&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Sullivan T, Amor Y Ben. The Co-Management of Tuberculosis and Diabetes : Challenges and Opportunities in the Developing World. PLoS Med [Internet]. 2012;9(7):7–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404121/>
32. Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, et al. Association of pulmonary tuberculosis and diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. PLoS One [Internet]. 2015;10(6):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468212/>
33. Prasad P, Gounder S, Varman S, Viney K. Sputum smear conversion and treatment outcomes for tuberculosis patients with and without diabetes in Fiji. Public Heal action [Internet]. 2014;4(3):159–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4533811&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
34. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2006;10(1):74–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006089717>

35. Orofino R de L, do Brasil PEA, Trajman A, Schmaltz CAS, Dalcolmo M, Rolla VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2012;38(1):88–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22407045>
36. Young Soon Y, Jae-Woo J, Eun Ju J, Haesook S, Yon Ju R, Jae-Joon Y, et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective studye [Internet]. *Thorax*. 2017 [cited 2017 Feb 28]. p. 72:263-270. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/72/3/263>

VIII. ANEXOS

Anexo 1:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

RESPUESTA TERAPÉUTICA A TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Iniciales: _____

Número de Historia Clínica: _____

Año ingresado al hospital: _____

Edad: _____ años.

Sexo: M____ F____

1. ¿Antecedente de Diabetes? Si _____ No _____

2. Tiempo de respuesta al tratamiento: _____ meses

3. Respuesta terapéutica: Positiva _____ Negativa _____

Los autores conceden permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "RESPUESTA TERAPÉUTICA A TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.