

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

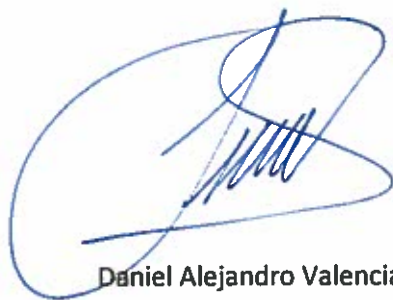
DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **DANIEL ALEJANDRO VALENCIA SANCHO** con C.I. 1803742160 autor del trabajo de graduación intitulado: **"ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y TUBERCULOSIS EN LAS UNIDADES DE SALUD DE LA COORDINACION ZONAL 9"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de Medicina:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 04 de junio del 2015



Daniel Alejandro Valencia Sancho
C.I. 1803742160

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y TUBERCULOSIS EN LAS
UNIDADES DE SALUD DE LA COORDINACIÓN ZONAL 9”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

MD. DANIEL ALEJANDRO VALENCIA SANCHO

**DIRECTORA: DRA. ROSA TERÁN TERÁN
DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE
LOS MONTEROS**

QUITO, 2015

DEDICATORIA

A José Daniel, mi mayor bendición en la vida, fuente de inspiración, amor y felicidad.

A mi familia por su apoyo, cariño y aprecio constante durante esta etapa.

AGRADECIMIENTO

A los pacientes pertenecientes a la estrategia DOTS por su colaboración para la realización de este estudio.

A las autoridades de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha por brindar las facilidades para cumplir con el objetivo del trabajo y permitir acceder a los pacientes para recolectar la información necesaria.

A los prestadores de servicios de salud de las distintas unidades que apoyaron con entusiasmo con el estudio y que diariamente se esfuerzan por mejorar la salud de los pacientes.

Un profundo agradecimiento a los docentes, tutores y compañeros por sus conocimientos, sus enseñanzas y sobre todo por su amistad.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN:	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 Tuberculosis, aspectos generales, epidemiología y transmisión	4
2.1.1 Patogénesis, historia natural de la enfermedad y manifestaciones clínicas .	6
2.1.2 Muestras de laboratorio y métodos diagnósticos	10
2.1.3 Tratamiento de TB Sensible, TB-MDR, TB-VIH y nuevos fármacos.....	13
2.1.4 Prevención y control de la TB.....	16
2.2 Diabetes: breve historia, aspectos generales y epidemiología	18
2.2.1 Patogénesis, diagnóstico y tratamiento	20
2.3 Asociación entre DM y TB	23
3. MATERIALES Y MÉTODOS	25
3.1 Justificación:.....	25
3.2 Problema de Investigación	26
3.3 Hipótesis	26
3.4 Objetivo General	26
3.4.1 <i>Objetivos Específicos</i>	26
3.5 Operacionalización de Variables	27
3.6 Universo y muestra:.....	28
3.7 Criterios de Inclusión y Exclusión	29
3.8 Tipo de estudio	29
3.9 Recolección de datos	30
3.9.1 Recolección de muestras	30
3.10 Variables de interés	31
3.10.1 <i>Tuberculosis</i>	31
3.10.2 <i>Diabetes</i>	31
3.11 Otras Variables	31
3.12 Análisis estadístico	32
4. RESULTADOS	33

5. DISCUSIÓN	39
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	48
6.1 CONCLUSIONES.....	48
6.2 RECOMENDACIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables	27
Tabla 2. Distribución de las características socio demográficas, hábitos y comorbilidad de los sujetos de estudio (N: 203)	34
Tabla 3. Distribución de DM y comportamiento de sus marcadores en los casos y controles del estudio. (N: 203)	35
Tabla 4. Distribución de Tuberculosis en pacientes diabéticos (N: 39).....	36
Tabla 5. Odds ratio (IC 95%) para la asociación entre Tuberculosis, Diabetes y Prediabetes	38

Resumen:

Contexto: La tuberculosis (TB) y la Diabetes Mellitus (DM) son problemas de salud pública de gran relevancia sobre todo en países en vías de desarrollo. Evidencia reciente ha demostrado asociación entre estas dos entidades nosológicas. Sin embargo, nuestro país no cuenta con datos que estudien la relación entre DM y el desarrollo de TB.

Objetivo: Determinar la asociación entre DM y TB en los pacientes con TB diagnosticada y en tratamiento en la estrategia DOTS en la ciudad de Quito.

Metodología: Estudio caso-control en sujetos mayores de 16 años que acuden a las Unidades de Salud de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha. Se definieron como casos a los sujetos con diagnóstico de TB. Para cada caso se asignó un control de la población de sintomáticos respiratorios. Los sujetos reclutados fueron 106 casos y 97 controles. La DM se determinó según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), las asociaciones se resumieron con OR y su intervalo de confianza del 95% (IC) a través de regresión logística ajustada por sus principales variables confusoras.

Resultados: Los sujetos con DM tuvieron mayor riesgo de desarrollar TB con un (OR: 2,75; IC 95%: 1.21 a 6.27); los sujetos diabéticos también tuvieron mayor riesgo de desarrollar Tuberculosis multi-drogo-resistente (TB-MDR) con un (OR: 5,08; IC 95%: 1.01 a 25,45) Se corrieron análisis en sujetos con Prediabetes encontrando resultados similares.

Conclusiones: Los sujetos con DM tienen mayor riesgo de desarrollar TB, esta es más frecuente en sujetos con TB-MDR.

Abstract:

Background: Tuberculosis (TB) and Diabetes Mellitus (DM) are public health problems of great importance especially in developing countries. Recent evidence has shown association between these two disease entities. However, our country has no data to examine the relationship between DM and developing TB.

Objective: To determine the association between DM and TB in TB patients diagnosed and treated in DOTS in the city of Quito.

Methodology: Case-control study in subjects older than 16 years who attend Health Units in Zone 9 of Pichincha. Where subjects diagnosed with TB were defined. For each case, a control population for respiratory symptomatic was assigned. The recruited subjects were 106 cases and 97 controls were assigned. The DM was defined according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA), the associations were summarized with OR and confidence intervals of 95% (CI) using logistic regression adjusted for the main confounders.

Results: Subjects with DM had a higher risk of developing TB with a (OR: 2.75; 95% CI 1.21 to 6.27); diabetic subjects also at increased risk of developing MDR-TB with (OR: 5.08; 95% CI 1.01 to 25.45). Investigations were run in subjects with Prediabetes finding similar results.

Conclusions: Subjects with DM have a greater risk of developing TB; DM is more common in patients with MDR-TB.

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que constituye un serio problema de salud pública a nivel mundial, es causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, aunque en raras ocasiones puede ser por *M. bovis*, su infección predomina a nivel pulmonar. Sin embargo, puede afectar a otros sitios del organismo. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son diversas y dependen del tipo y sitio de infección así como del estado inmunológico del huésped (Kasper et al., 2010; Poulsen, 1957; Stead, Kerby, Schlueter, & Jordahl, 1968).

Se ha estimado que la tercera parte de la población mundial se encuentra infectada con *M. tuberculosis*, de estos sólo del 5% al 10% desarrolla la enfermedad en su forma activa dentro de los primeros dos años, constituyendo la TB primaria, o más tarde mostrando síntomas clínicos por reactivación (Dye, Scheele, Dolin, Pathania, & Raviglione, 1999).

Los factores socioeconómicos y la predisposición genética del hospedero son factores importantes que determinan la susceptibilidad a esta enfermedad en la población. Además, el aumento de la incidencia de TB se encuentra estrechamente asociado con la

epidemia causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos (Organization, 2013).

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica, crónica y compleja caracterizada por la resistencia a la insulina e hiperglicemia por lo que amerita un seguimiento médico continuo para un adecuado control glicémico y prevenir complicaciones (Association, 2014). Declarada como una enfermedad epidémica por la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta principalmente a países de medianos y bajos recursos en donde su mortalidad llega al 80% (Jiménez-Corona et al., 2013). Aproximadamente 347 millones de personas padecen DM en el mundo y se estima que esta cifra se incrementará de manera global a más de 500 millones de personas para el año 2030, constituyendo una de las principales causas de muerte (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004). Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de la DM son la obesidad, dieta no saludable, sedentarismo, tabaquismo, consumo de alcohol y otros factores como nivel de estudios y clase social (Alwan et al., 2010).

En América Latina la prevalencia de DM se sitúa entre el 4 y el 8% y afecta más a países con nivel socioeconómico medio y bajo. Según la última encuesta nacional de salud y nutrición en el Ecuador la prevalencia de DM entre los sujetos de 10 a 59 años es de 2,7%, con un incremento al 10,3% a partir de los 30 años de edad (Freire-Zaldumbide, 2009, 2013).

A nivel mundial el 70% de los diabéticos viven en países donde la TB es endémica. En los 22 países con mayores tasas de TB la prevalencia de DM en la población general se encuentra entre el 2% y 9% (Collins & Kaufmann, 2001). Ocho de los diez países con

mayor incidencia de DM también son clasificados por la OMS como países con alta carga de TB. La TB pulmonar es la novena causa de complicaciones de la DM (Balakrishnan et al., 2012; Blanca I Restrepo, 2007).

Varios estudios a nivel mundial señalan la relación estrecha de estas dos patologías que se incrementa en países donde ambas enfermedades son prevalentes, especialmente en aquellos que tienen medianos y bajos ingresos. Los pacientes con DM tienen tres veces mayor riesgo de desarrollar TB activa, altos índices de fracaso al tratamiento y mayor tasa de mortalidad, factor que puede llegar a ser aún más importante en los próximos años, ya que se espera que la prevalencia de DM aumente dramáticamente en las zonas de escasos recursos donde la TB es endémica (Organization, 2011; Sullivan & Ben Amor, 2012).

En el Ecuador ambas patologías representan una gran carga de consumo de recursos sanitarios. La DM es la primera causa de muerte en nuestro país, mientras que la TB representa una enfermedad de alta incidencia que no se ha logrado controlar por lo que es imperativo en nuestro medio establecer la relación entre ambas entidades (Freire-Zaldumbide, 2013).

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Tuberculosis, aspectos generales, epidemiología y transmisión

La TB ha acompañado al ser humano desde de la antigüedad, su agente causal es el *Mycobacterium tuberculosis*, patógeno al que se le ha atribuido el mayor número de muertes de la historia ya que se presume que el gen del *Mycobacterium* se originó hace más de 150 millones de años. El estudio de esta enfermedad ha sido un gran aporte para el avance científico, biomédico y el mejoramiento de los sistemas sanitarios (Daniel, 2006; Gutierrez et al., 2005).

La prevalencia de TB activa en 2012 dentro de la comunidad mundial disminuyó en un 37% desde 1.990. Sin embargo, este mismo año 8,6 millones de personas desarrollaron TB, 2,9 millones de casos fueron mujeres. El 13% fueron personas VIH positivo y se le atribuyen 1,3 millones de muertes. A nivel mundial al menos 450.000 personas desarrollaron Tuberculosis multi-drogo-resistente (TB-MDR) que causaron unas 170.000 muertes.

La mayor carga de enfermedad se encuentra en el sur este de Asia (29%), África (27%) y regiones del Pacífico Occidental (19%). La tasa de incidencia de la TB varía considerablemente en los países, con alrededor de 1.000 o más casos por cada 100.000

personas en Sudáfrica y menos de 10 por 100.000 habitantes en algunos países de América. Se estima que en el año 2011 se produjeron unos 268.400 casos de TB en el Continente Americano, un 67% de todos los casos nuevos de TB ocurrieron en América del Sur, 17% en México y Centroamérica; 11% en el Caribe y 5,1% en América del Norte. El 60% de todos los casos nuevos de TB se registraron en Brasil, Perú, México y Haití. En el Ecuador hay una tasa de 36,5 casos por 100.000 habitantes, siendo los hombres en edad de 55 años la población más afectada, la provincia de Guayas es en donde se concentra el mayor número de casos y en el año 2011 se estimó una prevalencia de 7,2% de TB-MDR (Organization, 2013; Valcárcel, 2011).

La TB es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, miembro de la familia *Mycobacteriaceae*, es una bacteria aerobia fina, bacilar, que no cambia de color con el alcohol ácido (bacilos ácido resistentes), debido a la gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga, enlaces cruzados y de otros lípidos en su pared celular (Kasper et al., 2010).

La transmisión se da de persona a persona por vía respiratoria a través de inhalación de pequeñas partículas de esputo. La posibilidad de desarrollar la enfermedad va a depender de las características del huésped, el tipo y la duración de la exposición; así como de la cantidad de bacilos expulsados que es mayor cuanto más frecuente es la tos, y la existencia de lesiones cavitadas (Collins & Kaufmann, 2001).

2.1.1 Patogénesis, historia natural de la enfermedad y manifestaciones clínicas

Varios son los mecanismos por los cuales el organismo responde a la infección a través de la inmunidad celular y humoral. Los neutrófilos contribuyen a controlar la infección mediante la formación de quimiocinas, inducen la formación de granulomas y la transferencia de moléculas microbicidas a los macrófagos infectados (Jones, Amirault, & Andersen, 1990; Tan et al., 2006).

Los mastocitos expresan un receptor con gran afinidad para IgE, una vez ligada la inmunoglobulina al receptor, se liberan varias moléculas incluidos mediadores preformados y otros sintetizados del novo. Además de su distribución estratégica a nivel pulmonar los mastocitos liberan mediadores preformados como la histamina y citocinas como la IL-6 y el TNF- α , quienes activan los neutrófilos (Muñoz, Hernández-Pando, Abraham, & Enciso, 2003; Sayama et al., 2002; Williams & Galli, 2000).

Los macrófagos alveolares ayudan a eliminar partículas que ingresan a las vías respiratorias. Una vez dentro del macrófago, la bacteria se localiza en su fagosoma, a diferencia de la fagocitosis normal, en la que el contenido del fagosoma es degradado hasta fusionarse con los lisosomas, la micobacteria inhibe este paso a través de un proceso activo inducido por micobacterias (Armstrong & Hart, 1975; Chan, Xing, Magliozzo, & Bloom, 1992; Russell, 2006).

Por otra parte las células dendríticas reconocen, capturan y procesan antígenos para su presentación al complejo mayor de histocompatibilidad y se unen a los antígenos a través de la vía del receptor tipo C y los internalizan por endocitosis (Kasper et al., 2010).

Tras el procesamiento y presentación de los antígenos por parte de los macrófagos, células dendríticas y monocitos activan a los linfocitos T CD4+ que una vez activados pueden diferenciarse en células TH1 y TH2 productoras de citocinas. Las células TH1 producen IFN- γ activador de macrófagos y monocitos e IL-2. Los TH2 producen IL-4, IL5, IL10 e IL13. Otras actividades protectoras están asociadas a las respuestas citotóxicas y destrucción de las células infectadas por parte de las células TCD8+ (Kasper et al., 2010).

La activación del sistema inmune se da tras la activación del complemento y reclutamiento de citoquinas que amplifican la respuesta celular remodelando el sitio de la infección en una masa llamada “tubérculo o granuloma” que se compone de un núcleo de macrófagos infectados, rodeado por macrófagos espumosos con una capa externa de linfocitos rodeada por colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (Russell, 2006).

Los bacilos tuberculosos pueden difundirse por vía linfática a los ganglios linfáticos regionales constituyendo el complejo primario de Ranke, que está dado por el granuloma original (nódulo de Ghon), la linfangitis y el agrandamiento hiliar de los ganglios linfáticos. Los nódulos linfáticos traqueales y vertebrales son los siguientes sitios hacia donde se disemina el bacilo tuberculoso (Palomino, Leão, & Ritacco, 2007).

Las infecciones por TB generalmente ocurren en la infancia, donde los síntomas son irrelevantes y en raras ocasiones reconocidos, producen astenia, fiebre, eritema nodoso y conjuntivitis. Sin embargo en la mayoría de individuos no causa síntomas permaneciendo latente hasta una reactivación (Bates, 1980; Palomino et al., 2007).

El 5% al 10% de las personas infectadas por TB desarrollan la enfermedad en algún período de su vida por razones aún no bien identificadas. Varios son los factores de riesgo establecidos pero el de mayor importancia, es la alteración en la función del sistema inmune del huésped, enfermedades como VIH, DM, desnutrición, alcoholismo, gastrectomía, enfermedad renal crónica, leucemias, tumores sólidos, Silicosis, medicación inmunosupresora y características hereditarias junto con la carga bacteriana, la patogenicidad, virulencia del bacilo y la susceptibilidad genética del huésped son los factores que facilitan la enfermedad por TB (Kasper et al., 2010; Palomino et al., 2007). La enfermedad primaria en el adulto es paucibacilar, es decir con un número reducido de bacilos, prácticamente no contagiosa, difícil de diagnosticar y de severidad variable. En pacientes muy inmunocomprometidos puede desarrollarse la forma diseminada que suele ser fatal (Palomino et al., 2007). La enfermedad postprimaria también conocida como TB secundaria, se refiere a la enfermedad que se desarrolla después de una respuesta inmunológica adecuada por parte del huésped. Esta puede ser debida a la inhalación de un nuevo bacilo o a la reactivación de un foco primario.

La TB pulmonar es la forma más común de infección post-primaria, la diseminación linfática puede presentarse, pero los nódulos linfáticos hiliares no suelen afectarse. La respuesta a la multiplicación bacilar provoca necrosis caseosa que progresa a licuefacción. Tras la formación del granuloma se inhibe la multiplicación bacilar, la licuefacción y cavitación que es un medio ideal de crecimiento, pudiendo producir más de 10^8 bacilos por cavidad. La presencia de cavitaciones caracterizan a la enfermedad

post-primaria, a través de esta lesión el material infeccioso puede diseminarse al bronquio, lo que ocasiona una continua eliminación de esputo.

En personas inmunocomprometidas existe una mortalidad del 50% luego de la diseminación, evolucionan a cronicidad en un 25% a 30% y cuando se restablece la respuesta inmune puede darse una cura natural en un 20% a 25% de los casos (Bates, 1980).

En las personas con la respuesta del sistema inmune conservada la infección por el bacilo tuberculoso suele manifestarse tres a cinco años posteriores a la exposición, mientras que 7% a 10% de las personas con VIH desarrollan la forma activa de TB anualmente. El resto de casos se presentarán en cualquier período de la vida, en especial cuando existan condiciones que produzcan desgaste, debilidad o enfermedad en el huésped como: desnutrición, DM, tratamiento prolongado con corticoides, terapia inmunosupresora, entre otros (Society, 2000).

Los síntomas clásicamente reconocidos y más frecuentes en esta etapa son hiporexia, fiebre de bajo grado y diaforesis. Síntomas adicionales como astenia, irritabilidad y migraña y síntomas respiratorios como tos de evolución insidiosa durante cualquier hora del día, inicialmente no productiva posteriormente productiva con esputo mucopurulento, la hemoptisis y el esputo hemoptoico ocurren en una cuarta parte de los pacientes cuando las lesiones severas se encuentran invadiendo los vasos sanguíneos. El dolor torácico es localizado y dependiente de los movimientos respiratorios (Hopewell, Migliori, & Raviglione, 2006).

2.1.2 Muestras de laboratorio y métodos diagnósticos

Las muestras que se recolectan para el diagnóstico de TB dependen del sitio de la infección y en general puede ser biopsias, aspirados, pus, orina, fluidos corporales estériles como líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, peritoneal, sinovial o pericárdico (Palomino et al., 2007).

El esputo puede ser obtenido de manera espontánea o inducido, evitando las secreciones nasofaríngeas y la saliva como muestra (Khan, Dar, Sismanidis, Shah, & Godfrey-Faussett, 2007; Society, 2000). Se recomienda recoger 5 mL para un proceso óptimo y el número de muestras a recolectar es entre dos y tres con intervalos de 8 a 24 horas con una de las muestras tomada en las primeras horas de la mañana (Control, Prevention, & Society, 2003; Craft, Jones, Blanchet, & Hopfer, 2000; Nelson, Deike, & Cartwright, 1998).

Para los pacientes en quienes obtener la muestra es difícil se recomienda inducir el esputo con nebulizaciones de solución salina hipertónica realizada por personal con experiencia para obtener muestras adecuadas. Las muestras obtenidas por esputo inducido son comparables a las obtenidas por lavado bronco alveolar siendo las inducidas más seguras y menos costosas (Al Zahrani, Al Jahdali, Poirier, Rene, & Menzies, 2001; Davis, Cattamanchi, Cuevas, Hopewell, & Steingart, 2013; Goldstein, Lee, & Holzman, 2002; Rieder, Chiang, & Rusen, 2005; Schoch et al., 2007).

2.1.2.1 Examen microscópico de bacilos acido-resistentes (AFB acid-fast-bacilli)

Constituye el método más accesible a nivel mundial y sobre todo en los países en vías de desarrollo, pese a tener una sensibilidad entre el 40% y 60% es el método de elección ya que está ampliamente difundido. Esta prueba se basa en el alto contenido lipídico de la pared celular de las micobacterias que las hace resistentes a la decoloración del ácido-alcohol luego de la primera tinción. Para determinar que un espécimen contiene AFB se realiza un frotis del espécimen, se lo observa al microscopio y se contrasta con un colorante para obtener una mejor diferenciación. Dos métodos son utilizados de manera primaria con fucsina básica y etanol, en ambos el AFB aparece rojo. Ziehl – Neelsen es una tinción ácido rápida caliente y Kinyoun es una tinción ácida fría (Somoskövi et al., 2001; Van Deun et al., 2005).

2.1.2.2 Biopsia

En el 60% de los casos se puede establecer el diagnóstico de TB por medio de biopsia pleural guiada por toracoscopia en la que se evidencian los granulomas inflamatorios con o sin caseificación, el cultivo de las bacilos ácido resistentes de tres muestras de biopsia pleural junto con el estudio microscópico establecen el diagnóstico en un 90% de los casos (Light, 2010).

2.1.2.3 Pruebas de susceptibilidad a fármacos

Estas pruebas deben realizarse ante la presencia de factores de riesgo para resistencia farmacológica en los casos de falta de respuesta al tratamiento con el esquema inicial habitual o cuando existen recidivas. En los casos de detección de resistencia a isoniazida

y rifampicina se debe también ampliar estudios de susceptibilidad a antifímicos de segunda línea. Estas pruebas pueden realizarse de manera directa con la muestra clínica o indirecta con los cultivos de las bacterias, con medios sólidos o líquidos siendo en promedio un plazo de tres semanas para la obtención de los resultados cuando se utiliza medios sólidos directos (Farga & Caminero, 2011).

2.1.2.4 Diagnóstico de infección latente por M. Tuberculosis

2.1.2.4.1 Prueba cutánea de tuberculina

Denominado PPD por sus siglas en inglés (purified protein derivative), derivado proteínico purificado de la tuberculina, posee como limitación su falta de especificidad para las especies micobacterianas y su utilidad está limitada debido a la subjetividad para su interpretación. Los resultados falsos positivos pueden deberse a infecciones por micobacterias no tuberculosas y por la previa vacunación con BCG, mientras que los resultados falsos negativos se dan en personas inmunodeprimidas y en aquellas con infección grave por TB (Society, 2000).

2.1.2.4.2 Análisis de liberación del interferón gama

Miden la liberación de interferón gama producido por los linfocitos T al reaccionar con antígenos específicos para TB, existen varios de estos disponibles en el mercado conocidos como IGRA por sus siglas en inglés (interferón gamma reléase assay), poseen una mayor especificidad debido a su baja reactividad cruzada con la vacuna de la BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas. Es una prueba más conveniente de

realizar, sin necesidad de varias consultas para su medición y no produce fenómenos de reforzamiento como la PPD (Kasper et al., 2010).

2.1.3 Tratamiento de TB Sensible, TB-MDR, TB-VIH y nuevos fármacos.

La isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol son los cuatro fármacos considerados de primera línea, poseen una gran capacidad bactericida, esterilizante y cifras bajas de inducción de resistencias. Los fármacos de segunda línea incluyen los aminoglucósidos inyectables como la estreptomicina, amikacina y kanamicina, la capreomicina, fármacos orales como cicloserina, etionamida y pas; y las fluorquinolonas. Otros como la clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico, claritromicina, imipenem y linezolid. En general los fármacos de segunda línea tienen menos eficacia, son mal tolerados y poseen mayores efectos tóxicos (Dye et al., 1999; Kasper et al., 2010).

Los regímenes se dividen en dos fases una bactericida y otra esterilizante. En la primera fase se resuelven la mayoría de los síntomas y el paciente se vuelve no infectante. La segunda fase se encarga de eliminar las bacterias restantes y de evitar recidivas. En la fase inicial se utilizan los cuatro fármacos de primera línea con una duración de dos meses mientras que la segunda fase dura cuatro meses y se administra isoniazida y rifampicina. El tratamiento puede extenderse tres meses más en personas con TB pulmonar cavitaria y en aquellos con retraso en la conversión del cultivo de esputo. Al tratamiento se añade piridoxina en dosis de 10 a 15 mg/día para evitar la neumopatía por isoniazida. En general el ciclo completo del tratamiento va a depender del número de

dosis administradas más que la duración del régimen (Dye et al., 1999; Kasper et al., 2010).

La TB-MDR se adquiere por mutaciones en el genoma micobacteriano. Es producida por el uso de terapia con un solo fármaco. Esta puede ser primaria por cepas resistentes en pacientes que nunca han recibido tratamiento o bien adquirida que es la que aparece durante el tratamiento generalmente mal instaurado. La resistencia se observa con mayor frecuencia en pacientes provenientes de zonas con índices altos de prevalencia de TB y en los pacientes con infección por VIH.

La TB-MDR idealmente requiere un régimen individualizado acompañado de un test de sensibilidad a fármacos. En general en los países de bajos recursos los resultados de estas pruebas no se encuentran disponibles hasta varios meses posteriores por lo que la elección del fármaco se basa en: el patrón de resistencia local y regional, los fármacos que ha recibido previamente el paciente, el estado actual del paciente y sus comorbilidades, así como los efectos adversos asociados al tratamiento.

El tratamiento recomendado por la OMS en el año 2011 inicia con una fase de tratamiento intensivo administrados por al menos 8 meses en los pacientes con diagnóstico reciente de TB-MDR, el régimen debe contener al menos 4 fármacos de segunda línea administrados diariamente bajo supervisión directa. La duración del tratamiento debe ser de al menos 20 meses en los pacientes sin historia previa de TB-MDR y de 28 meses en aquellos con antecedentes previos de la enfermedad. Pirazinamida y una droga inyectable son administrados solo durante la fase intensiva. La

duración de cada fase va a depender de la respuesta al tratamiento. Fluoroquinolonas como moxifloxacina y levofloxacina son administrados diariamente.

La aparición de Tuberculosis de espectro extendido (TB-XDR) causadas por cepas resistentes a todas las quinolonas y por lo menos a un fármaco inyectable de tercera línea, es causa de gran preocupación a nivel mundial (Kasper et al., 2010). La TB totalmente resistente a fármacos (TB-TDR) es nueva categorización de cepas con alta resistencia a drogas, pobre reproducibilidad de susceptibilidad a fármacos de segunda línea (Zumla, Nahid, & Cole, 2013).

El tratamiento para las personas infectadas con el virus del VIH es igual a las de los no infectados. Sin embargo, el problema radica en la mayor presencia de reacciones adversas de los fármacos, interacción entre las rifamicinas y el tratamiento anti retroviral (TAR) y la aparición más frecuente de resistencia y toxicidad (Zumla et al., 2013).

Con el objetivo de disminuir el tiempo de tratamiento y la toxicidad farmacológica, varios nuevos agentes terapéuticos se encuentran actualmente en investigación y nuevos regímenes de tratamiento están siendo validados en ensayos clínicos en fase II y III. Tomando en cuenta el tiempo en la conversión negativa de esputo y la cantidad de pacientes con esputo negativo luego de dos meses de tratamiento como indicadores de eficacia. Algunos de estos fármacos fueron desarrollados inicialmente para tratar otras infecciones y sus compuestos han sido reformulados. Además existe terapia directamente dirigida al hospedador en las que se incluyen fármacos para tratar afecciones reumatológicas, parasitarias y enfermedades cardiovasculares como tratamiento adjunto de la TB. Algunos de ellos son la bedaquilina, ciertos

nitroimidazoles, la flouoroquinolona DC-159^a, la dipiridina SQ609, capuramicina SQ641, benzotiazinona BTZ043 y el nucleosido capresena CPZEN-45 (Zumla et al., 2013).

2.1.4 Prevención y control de la TB

La estrategia principal es detectar oportunamente los casos de TB activa, tratarlos bajo observación directa de manera inmediata para que sean no infectantes (Herrera Barrios, Torres Rojas, Juárez Carvajal, & Sada Díaz, 2005; Kasper et al., 2010).

La vacunación con BCG posee eficacia muy variada, todas derivan de la cepa orinal de *M. bovis*. Se administró por primera vez en 1921. Se ha demostrado su eficacia en la vacunación a lactantes a los que protege contra las formas graves como TB meníngea y TB miliar. Es inocua y los efectos adversos se presentan hasta en el 10% de las personas los más comunes son las reacciones locales y son muy raros los casos sistémicos graves (Kasper et al., 2010).

La quimioprofilaxis con isoniazida por un período de 9 a 10 meses a los pacientes con TB latente disminuye en un 90% la probabilidad de desarrollar TB activa. Los candidatos a recibir este tratamiento son las personas con infección por VIH, pacientes con inmunodepresión severa, contactos estrechos con pacientes con TB y aquellos con lesiones en el parénquima pulmonar como fibrosis pulmonar (Dye et al., 1999; Kasper et al., 2010).

El control de la enfermedad se basa en el diagnóstico temprano y el tratamiento bajo observación directa con quimioterapia de corta duración, la detección de TB en poblaciones de alto riesgo, medidas para evitar el contagio como aislamiento respiratorio

de los pacientes con sospecha hasta obtener resultados negativos del frotis de esputo en búsqueda de los AFB, ventilación de las habitaciones, pruebas de detección al personal que ha estado en contacto con los pacientes de TB. Después de 15 años de haberse adoptado la estrategia DOTS (directly observed therapy short course), esta ha logrado una amplia curación de casos de TB y ha reducido de manera importante la mortalidad por esta enfermedad, gracias a la estrategia basada en el compromiso político, financiamiento, detección de los sintomáticos respiratorios por estudio del esputo por microscopio o con cultivo, quimioterapia estandarizada y bajo observación directa, sistemas de suministros eficaz y registro de los resultados.

En el 2006 la OMS además instauro otros componentes para alcanzar la meta del control de la TB para el año 2015 que consta de 6 apartados: fortalecer y expandir la estrategia DOTS, tratar de manera adecuada la co-infección TB-VIH y ocuparse también de TB-MDR, fortalecer los sistemas de salud, integrar a todo el personal de salud, educar a las personas con TB y a sus comunidades y apoyar a la investigación (Hopewell et al., 2006).

En el Ecuador en el año 2.001 se implementa la estrategia DOTS en 3 provincias, en el año 2.004 a 3 provincias más, y a partir del año 2.006 al resto de establecimientos de salud del país. En el año 2.008 se implementan normas para contribuir a alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio. Teniendo resultados positivos con una tasa de éxito del 85% en las primeras provincias donde se implementó en el año 2.006. En el año 2.005 los estudios de vigilancia de resistencia a fármacos indican una resistencia primaria del 5% y una resistencia secundaria del 25% (Romero Ayala, 2010).

2.2 Diabetes: breve historia, aspectos generales y epidemiología

La DM es una enfermedad relacionada con la humanidad desde hace varios miles de años. Existen antiguos documentos que hacen referencia a esta enfermedad como en los papiros de Ebers (1.535 a. C.), mencionando una enfermedad que se caracteriza por la evacuación de grandes cantidades de orina. Cornelio Celso (30 a.C. – 50 d.C.) también hace referencia a la DM indicando a la poliuria y caquexia como las principales afecciones (Chiquete, González, & Cerda, 2001; Goldfine & Youngren, 1998). En el siglo II, Areteo de Capadocia describió las características, sintomatología y progresión de la enfermedad, acuñando el término diabetes, que proviene del griego dia: a través y betes: pasar, y hace referencia a las grandes cantidades de orina excretadas por los enfermos similares a un sifón, manifestaba que era la “fundición de la carne por la orina”. Aparentemente hizo distinción entre la orina dulce (mellitus: de miel) y la que no tenía sabor (insipidus) (Goldfine & Youngren, 1998). La Asociación Americana de Diabetes en el año 1979 indica en sus recomendaciones la dieta y ejercicio para su control (Goldfine & Youngren, 1998).

La DM es un trastorno metabólico crónico caracterizado por la hiperglicemia resultado de la alteración en la secreción de insulina ya sea parcial o total y a diferentes grados de resistencia periférica a la acción de la misma (Association, 2014).

La DM se clasifica en cuatro categorías:

- DM tipo 1, se caracteriza por la destrucción de las células β , que ocasiona una deficiencia absoluta de insulina.

- DM tipo 2 caracterizada por un defecto progresivo en la secreción de insulina basado en una resistencia a la insulina.
- Otros tipos de DM debidos a distintas causas como: defectos genéticos en la función de las células β , defectos en la acción de la insulina, enfermedades exocrinas del páncreas como la fibrosis quística o DM inducida por drogas.
- DM gestacional que es diagnosticada durante el embarazo.
- Prediabetes:
Glucosa plasmática en ayunas en 100 mg/dl a 125 mg/dl (Glucosa alterada en ayunas).
Glucosa plasmática dos horas posteriores a la ingesta oral de una carga de 75 gr. de glucosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl (Prueba de glucosa alterada).
A1C entre 5,7 a 6,4 % (Association, 2014).

Para el año 2.010 se calculó que aproximadamente 285 millones de personas padecían de DM, en el año 2011, 366 millones de personas tuvieron DM y se prevé que para el año 2.030 la cifra habrá aumentado hasta los 552 millones. El 80% de las personas con DM vivían en países de ingresos medios y bajos. Las edades comprendidas entre 40 y 59 años son las más afectadas. 183 millones de personas con DM no han sido diagnosticados aun. La DM causó 4,6 millones de muertes en el 2011. En América del Norte, 1 de cada 10 personas son diabéticas. En América del Sur el 12,3% del total de fallecimientos fueron ocasionados por DM. La industrialización de los países, edad

avanzada, la obesidad y el sedentarismo han favorecido el incremento de esta enfermedad (Wild et al., 2004).

Un numero de 414.514 personas mayores de 10 años padecen DM en Ecuador y 4.456 personas murieron a causa de DM y sus complicaciones en el 2011 (Freire-Zaldumbide, 2013).

2.2.1 Patogénesis, diagnóstico y tratamiento

La DM tipo 1 está dada por la destrucción autoinmunitaria de las células beta del páncreas en sujetos con predisposición genética, lo que ocasiona un déficit de insulina. Este proceso autoinmunitario es desencadenado por un estímulo infeccioso o ambiental. Una vez producida la destrucción del 70 al 80% de las células beta se inician las manifestaciones de la DM. Cuando la respuesta inflamatoria cede, los islotes se muestran atróficos y desaparecen los inmunomarcadores. En la destrucción celular intervienen varios mecanismos como la formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos de los linfocitos T (Epstein, Atkinson, & Maclaren, 1994).

En la DM tipo 2 existe una compleja interacción entre la resistencia a la insulina y el déficit de esta, junto con varios factores genéticos y ambientales. La resistencia a la acción de la insulina es mayor en personas con obesidad, sedentarismo y edad avanzada. La misma hiperglicemia contribuye a un efecto tóxico sobre las células beta. La inflamación crónica acarreada por la obesidad contribuye a este estado de hiperglicemia

(Beck-Nielsen & Groop, 1994; Harris, 1989; Kahn, 1994; Moran et al., 1997; Robertson & Bogardus, 1995).

Los mecanismos de alteración del sistema inmune todavía no han sido completamente entendidos, existen varias teorías dentro de las más importantes, el estado de hiperglicemia crónica mantenido por las personas diabéticas producen una alteración celular y orgánica. El aumento de la glucosa intracelular permite la formación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs) que se unen a receptores de la superficie celular por vía de glicosilación no enzimática, la glucosa interactúa con grupos amino proteico. Estos AGEs aceleran la aterosclerosis, reducen la síntesis de óxido nítrico, inducen disfunción endotelial y alteran la composición de la matriz extracelular, además en estados de hiperglicemia sostenida la glucosa es transformada en sorbitol el cual altera el potencial de óxido reducción, incrementa la osmolaridad celular y genera especies reactivas de oxígeno (Kasper et al., 2010).

2.2.1.1 Diagnóstico

El diagnóstico de DM puede realizarse por cualquiera de los siguientes métodos:

Cifras de Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6,5\%$, usando un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina (NGSP) o estandarizado por el Ensayo de Referencia del Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT).

Glucosa plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). El ayuno se define por la no ingesta de calorías en un periodo de al menos 8 horas.

Glucosa plasmática dos horas posteriores a la ingesta oral de una carga de 75 gr. de glucosa (2-h OGTT) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

Glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) en pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o en crisis hiperglicémica (Association, 2014).

2.2.1.2 Tratamiento

El tratamiento con metformina debe ser considerado en estos pacientes, en especial en aquellos con IMC ≥ 35 kg/m², edad menor a 60 años y mujeres con diagnóstico previo de DM gestacional. Se sugiere además la búsqueda y tratamiento de los factores de riesgo modificables para enfermedad cardiovascular. Individuos con alto riesgo de padecer DM pueden beneficiarse de cambios en el estilo de vida, inicio de medicamentos como la metformina, inhibidores de la α glucosidasa, orlistad y tiazolinediona (Association, 2014; Group, 2002; Ramachandran et al., 2006).

Metformina es el medicamento inicial preferido en pacientes con DM tipo 2 cuando su uso no está contraindicado y es bien tolerado. Amplia evidencia apoya su eficacia, seguridad, bajo costo y reducción de eventos cardiovasculares (Holman, Paul, Bethel, Matthews, & Neil, 2008). El tratamiento con insulina se da en DM tipo 1 y puede considerarse inicialmente en pacientes sintomáticos con reciente diagnóstico de DM tipo 2 o con niveles elevados de glucosa o valores elevados de A1C. Cuando los niveles de A1C no alcanzan las metas esperadas con monoterapia a base de antidiabéticos orales en un período de 3 meses, está indicada la adición de un segundo agente como un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) o insulina. Ya que la DM es una enfermedad progresiva el tratamiento con insulina está indicado de manera eventual para varios pacientes con DM tipo 2 (Bennett et al., 2011; Inzucchi et al., 2012).

2.3 Asociación entre DM y TB

Varios son los estudios que demuestran la asociación entre ambas entidades, se describe que los pacientes con DM tienen hasta tres veces mayor riesgo de desarrollar TB que la población general (Dooley & Chaisson, 2009; Jeon & Murray, 2008; Organization, 2011). La DM aumenta la mortalidad de los pacientes con TB y aumenta además el riesgo de recurrencia de la enfermedad (Ottmani et al., 2010). Ambas patologías se asocian con aumento de la morbilidad como cavidades pulmonares, retraso en la conversión del esputo por más de 60 días, mayor probabilidad de falla en el tratamiento, mayor recurrencia y recaídas (Jiménez-Corona et al., 2013).

La OMS junto con la Unión Internacional contra la TB y las enfermedades pulmonares publicaron un trabajo colaborativo en el 2011 en el que hacen referencia al control de ambas patologías (Organization, 2011). Además del riesgo aumentado de presentar TB activa, los pacientes con DM tienen mala respuesta al tratamiento antituberculoso (Bachti Alisjahbana et al., 2007; Dooley, Tang, Golub, Dorman, & Cronin, 2009; Jeon & Murray, 2008; Leung et al., 2008; WU et al., 2007).

La importancia a través de la disminución de los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento oportuno en las personas con riesgo elevado como las personas con DM es una herramienta fundamental para el control de la TB. La detección temprana de TB activa en las personas con DM disminuiría la transmisión a otras personas. Así mismo, estos sujetos podrían beneficiarse de quimioprofilaxis.

Pruebas de detección de DM en personas con TB aportarían a recibir un diagnóstico y tratamiento oportuno de DM lo que indirectamente ayudaría a mejorar las tasas de éxito del tratamiento para TB (Jeon et al., 2010). El tamizaje de TB en los pacientes con DM, en especial en aquellos con DM mal controlada puede contribuir a la detección de nuevos casos de TB.

El control adecuado de ambas patologías contribuye a mejorar los resultados en el tratamiento de ambas entidades. En nuestro país tanto la DM como la TB tienen una alta carga en el consumo de recursos sanitarios, solo en el 2011, se registraron 4.455 muertes a causa de DM y sus complicaciones, convirtiéndose en la principal causa muerte con una tasa de 29,18 muertes por 100.000 habitantes, y se le atribuyen 431 muertes a la TB respiratoria y 61 más por TB en otras localizaciones en el mismo año (INEC, 2012). A pesar de ello según el último boletín de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ecuador, hasta el 2011 solo se detectaron al 70% de los casos de TB y la eficacia del tratamiento llega al 80% sin cumplir los objetivos trazados (Valcárcel, 2011).

Recientes estudios realizados en países como la India y México con alta prevalencia de DM y TB demostraron que existe una relación estrecha entre estas dos entidades, siendo la DM una enfermedad que altera el sistema inmune produciendo un estado de susceptibilidad a enfermedades de carácter infeccioso (Jimenez-Corona et al., 2013; B. I. Restrepo et al., 2011).

CAPITULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Justificación:

La carga mundial de DM y TB es enorme. Cerca de un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium Tuberculosis* y aproximadamente 10% de ellos están en riesgo de desarrollar la forma activa de la enfermedad (Davis Kibirige, 2013). Estas dos patologías representan la convergencia de enfermedades transmisibles con enfermedades crónicas no transmisibles, con una alta carga de enfermedad y posiblemente también de mortalidad parcialmente cuantificada en países como el nuestro.

Es necesario desarrollar un marco de colaboración para la atención y el control de DM y TB ya que la detección de DM en pacientes con TB no sólo asegura la detección temprana de casos, sino también un mejor tratamiento y control de DM. Los pacientes tuberculosos que acceden a los Centros de Salud para el tratamiento breve bajo observación directa (DOTS), también pueden hacer uso de estas instalaciones para la gestión de DM.

Una mejor comprensión de los factores determinantes de progreso de TB ayuda a identificar a las personas en alto riesgo de recaída y compromete a reducir la carga de

enfermedad a través de la intervención del factor de riesgo (Lee et al., 2014). El éxito de la terapia DOTS para el tratamiento de la TB se puede utilizar en conjunto con la de DM. Los estudios entre TB y DM son nulos en el Ecuador por lo que es necesario estimar la asociación de DM en los pacientes con TB que acuden a los diferentes centros de salud para recibir tratamiento según la estrategia DOTS en la ciudad de Quito.

3.2 Problema de Investigación

Existe evidencia de la asociación afirmativa entre DM y TB. Sin embargo, esta asociación no está documentada en el Ecuador ya que faltan estudios que evalúen el nivel de asociación entre la presencia de DM y el desarrollo de TB.

3.3 Hipótesis

A nivel mundial se ha reconocido la epidemia de la DM y se espera un aumento exponencial en los próximos años con impacto inmediato en el comportamiento epidemiológico de la TB por la existente asociación entre estas entidades nosológicas.

3.4 Objetivo General

Establecer la asociación entre DM y TB en los pacientes de las Unidades de Salud de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha durante los meses de noviembre del 2014 a marzo del 2015.

3.4.1 *Objetivos Específicos*

- Determinar la prevalencia de DM y Prediabetes en los pacientes con TB.

- Establecer un diagnóstico oportuno de DM y Prediabetes a los pacientes con TB.
- Caracterizar a los pacientes con ambas patologías.

3.5 Operacionalización de Variables

Tabla 1. Variables

Variable	Tipo de variable / Indicador	Escala de medición
DEPENDIENTE Diabetes Mellitus	Cuantitativa / Niveles de glucosa en sangre	- Glucosa en ayunas \geq 126 mg/dl.
DEPENDIENTE Diabetes Mellitus	Cuantitativa / Niveles de A1c	- A1c > 6,5%
DEPENDIENTE Prediabetes	Cuantitativa/ niveles de glucosa en sangre	- Glucosa en ayunas de 110 mg/dl y a 125 mg/dl
DEPENDIENTE Prediabetes	Cuantitativa/ Niveles de A1c	- A1c entre 5,7% a 6,4%
INDEPENDIENTE Tuberculosis	Cualitativa / Pulmonar – Extrapulmonar - Localizada – Diseminada	- Baar (+) - Cultivo (+) - Diagnóstico clínico - Otros
MODERADORA Sexo	Cualitativa / Masculino – Femenino	- Masculino - Femenino
MODERADORA Edad	Cuantitativa / años cumplidos	- Años
MODERADORA Hacinamiento	Cualitativa / número de personas por m2	- > 4 personas por habitación
MODERADORA VIH	Cuantitativa / reactivo – no reactivo	- Reactivo/no reactivo
MODERADORA Consumo de alcohol	Cualitativa /Tipo de consumo	- No bebedor - Bebedor ocasional - Bebedor habitual - Ex bebedor
MODERADORA Grado de instrucción	Cualitativa / años de estudio aprobados	- Primaria o menos - Secundaria - Superior
Tabaquismo	Cualitativa / Consumo de tabaco	- Ex fumador - Nunca fumador - Fumador actual
Neoplasias	Cualitativa / Diagnostico de Cáncer	- Si/No

IMC	Cualitativa / Peso/talla ²	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 19: bajo peso - $20 \leq 25$: Normo peso - $> 25 \leq 30$: Sobrepeso - > 30: Obesidad
MODERADORA HTA	Cualitativa / Presión arterial $>130/80$	<ul style="list-style-type: none"> - Dg. previo - Tratamiento hipertensivo
MODERADORA Síntomas de Tuberculosis	Cualitativa /	<ul style="list-style-type: none"> - Tos productiva > 15 días - Pérdida de peso - Diaforesis nocturna - Fiebre - Escalofrío
MODERADORA Síntomas de diabetes	Cualitativa /	<ul style="list-style-type: none"> - Polidipsia - Polifagia - Poliuria
MODERADORA Insuficiencia cardiaca	Cualitativa /	<ul style="list-style-type: none"> - Dg. previo - En tratamiento
MODERADORA Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa /	<ul style="list-style-type: none"> - Dg. previo - En tratamiento

Autor: Daniel Valencia Sancho

3.6 Universo y muestra:

La población estudiada fueron todos los pacientes con diagnóstico de TB que acudían a recibir tratamiento directamente observado en las Unidades de Salud de la ciudad de Quito pertenecientes a la Coordinación Zonal 9 de Pichincha, la misma que comprende nueve Distritos de Salud cada uno de los cuales abarca un número variable de Unidades de Salud. Y los pacientes sintomáticos respiratorios que acudían a recibir atención médica en las mismas unidades.

Se calculó un tamaño muestral con el 95% de nivel de confianza, potencia del 70 % y razón de controles por caso 1:1 con un tamaño de 103 casos y 103 controles. El reclutamiento se realizó mediante muestreo no probabilístico, por orden de llegada en

los participantes que cumplían los criterios de inclusión durante el período de noviembre del 2014 a marzo del 2015.

3.7 Criterios de Inclusión y Exclusión

Los casos fueron definidos como todos los sujetos con diagnóstico de TB que acuden a los centros de salud que cumplían con los criterios de inclusión (pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de TB por baciloscopía positiva, cultivo positivo, diagnóstico clínico u otros según el protocolo OMS), registrados para tratamiento antifímico según la estrategia DOTS en las diferentes Unidades de Salud de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha. Mientras que los controles fueron aquellos pacientes, mayores de 16 años con sintomatología respiratoria o sintomáticos respiratorios que no fueron diagnosticados de TB tras realizarse una baciloscopía (Uplekar, Figueroa-Munoz, Floyd, Getahun, & Jaramillo, 2006).

Se excluyeron a los pacientes que se negaron a participar en el estudio y aquellos que se encontraban en tratamiento con corticoides por cualquier otra patología.

Además se incluyeron en el estudio a los pacientes hospitalizados en el Hospital Pablo Arturo Suarez, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y Hospital Enrique Garcés de la ciudad de Quito con diagnóstico reciente de TB, co-infección TB-VIH y TB-MDR.

3.8 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de casos y controles para determinar la asociación entre DM y Tuberculosis, en la ciudad de Quito.

3.9 Recolección de datos

Los datos fueron recogidos por personal sanitario y por el investigador en las diferentes Unidades de Salud que forman parte de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha. Desde las historias clínicas y entrevista personal se obtuvo información de principales variables sociodemográficas, hábitos y comorbilidad; también se verificaron los datos en las tarjetas de cada paciente correspondiente a la estrategia DOTS del programa de Tuberculosis. Los pacientes con TB fueron reclutados independientemente de la fecha de diagnóstico en las Unidades de Salud, hospitales o en su domicilio. Los controles fueron entrevistados mientras acudían a recibir atención en los diferentes centros de salud y se les citó para la realización de las pruebas de laboratorio.

3.9.1 Recolección de muestras

Se obtuvo muestras biológicas de sangre por venopunción en cada pacientes tras mantener al menos 8 horas de ayuno, se tomaron 2 tubos de sangre para la determinación de glucosa en ayunas y A1c, en las unidades en las que no disponían de laboratorio o de reactivo se transportó las muestras a los laboratorios de referencia de cada Distrito de Salud con un tiempo de transporte no mayor a 40 minutos y con las medidas de seguridad necesarias.

3.10 Variables de interés

3.10.1 Tuberculosis

El diagnóstico de TB se realizó según los criterios de la OMS implementados en el MSP del Ecuador por baciloscopía positivo, cultivo positivo y diagnóstico clínico o radiológico.

3.10.2 Diabetes

La glucosa en ayunas se determinó por el método de espectrofotometría. La A1c se determinó por el método de Turbidimetría. El diagnóstico de DM y Prediabetes se realizaron utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl y A1c $\geq 6.5\%$ para DM y glucosa en ayunas entre 110 y 125 mg/dl y A1c entre 5.7 y 6.4% para Prediabetes (Association, 2014).

3.11 Otras Variables

La talla se midió en centímetros con los tallímetros estandarizados incorporados a las balanzas en cada unidad de salud. El peso se midió en kilogramos en balanzas estandarizadas con los pacientes descalzos. La presión arterial fue tomada con el paciente sentado tras 5 minutos de reposo con tensiómetros manuales y digitales estandarizados. Todos los procedimientos se llevaron a cabo por personal sanitario y bajo normas estandarizadas.

3.12 Análisis estadístico

Tras la recolección de datos se obtuvieron 209 sujetos, de los cuales fueron excluidos 6 sujetos pertenecientes a los controles que no acudieron al centro de salud para la extracción de la muestra sanguínea. Se analizaron los datos de 203 pacientes con información completa para las variables de interés.

La asociación entre DM y TB se resumió con odds ratios (OR), y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, obtenidos mediante regresión logística. Se realizaron modelos de regresión logística con ajuste progresivo, el primer modelo fue ajustado por sexo, edad, nivel de estudios. Un segundo modelo que adicionó covariables de estilo de vida como: consumo de tabaco y alcohol. Por último se construyó un tercer modelo introduciendo la morbilidad más prevalente en los casos (HTA y VIH). Finalmente, se utilizaron los mismos modelos de ajuste para evaluar la asociación entre la presencia de Prediabetes y el riesgo de desarrollar TB.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata v 13.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

La tabla 2 muestra las características sociodemográficas y de hábitos de los sujetos de nuestro estudio. En el grupo de casos la prevalencia del sexo masculino fue mayor, mientras que en el grupo de controles la prevalencia de mujeres prevaleció. Sin embargo, la muestra estudiada en su totalidad tanto casos y controles fue homogénea. La edad media que se encontró en el total de la población estudiada fue $45 \pm 16,3$ años. Sin diferencias entre los casos y controles.

El 87,7% (93 sujetos) de los casos fueron mestizos y el 12% (13 sujetos) pertenecieron a otras etnias como afro-ecuatorianos o indígenas, mientras que hacinamiento en este grupo alcanzó una prevalencia 20,08% y en los controles se obtuvo el 3.1%.

Cuando valoramos el IMC encontramos diferencias entre los grupos así; la desnutrición en el grupo de casos alcanzó el 17,9 % en los controles el 4,1%. Además, el sobrepeso en los casos representa una proporción importante llegando al 21,7%.

En el nivel de educación no se observaron diferencias entre grupos, sin embargo, la baja instrucción fue más frecuente tanto en los casos como en los controles.

Al analizar los estilos de vida de la población encontramos mayor porcentaje de ex fumadores y ex bebedores en el grupo de casos (39,6% vs 23,71%). Dentro de la

comorbilidad estudiada la hipertensión fue la más frecuente en los controles y todos los pacientes con VIH pertenecían al grupo de casos.

Tabla 2. Distribución de las características socio demográficas, hábitos y comorbilidad de los sujetos de estudio (N: 203)

	Características de los sujetos			P
	Total (N:203)	Casos (n:106)	Controles (n: 97)	
Sexo, (%)				
Hombre	100 (49,3)	59 (55,7)	41 (43,3)	0,057
Mujer	103(50,7)	47 (44,3)	56 (57,7)	
Edad, años (%)				
<45	105 (52,2)	65 (61,9)	40 (41,6)	0,014
≥45 <65	68 (33,8)	27 (25,7)	41 (42,7)	
≥ 65	28 (13,9)	13 (12,4)	15 (15,6)	
Etnia, (%)				
Mestiza	186 (91,6)	93 (87,7)	93 (95,9)	0,03*
Otras ^a	17 (8,4)	13 (12,3)	4 (4,1)	
Nivel de estudios, (%)				
Primaria o menos	100 (49,3)	54 (50,9)	46 (47,4)	0,12
Secundaria	65 (32,0)	28 (26,5)	37 (38,1)	
Universidad o Carrera Técnica	38 (18,7)	24 (22,6)	14 (14,4)	
Hacinamiento, (%)	25 (12,3)	22 (20,8)	3 (3,1)	0,00*
Índice de Masa Corporal, (Kg/m²), (%)				
Desnutrición	23 (11,3)	19 (17,9)	4 (4,1)	0,00*
Peso normal	91 (44,8)	57 (53,7)	34 (35,1)	
Sobrepeso	72 (35,5)	23 (21,7)	49 (50,5)	
Obesidad	17 (8,4)	7 (6,6)	10 (10,3)	
Consumo de tabaco				
Nunca Fumador	126 (62,1)	61 (57,5)	65 (67,0)	0,016*
Exfumador	65 (32,0)	42 (39,6)	23 (23,71)	
Fumador	12 (5,9)	3 (2,8)	9 (9,3)	
Consumo de Alcohol				
Nunca bebedor	103 (50,7)	45 (42,5)	58 (59,8)	0,03*
Ex bebedor	86 (42,4)	54 (50,9)	32 (32,9)	
Bebedor	14 (6,9)	7 (6,6)	7 (7,2)	
Comorbilidad				
Hipertensión arterial	31 (15,3)	10 (9,4)	21 (21,6)	0,01*
VIH	31 (15,3)	31 (29,3)	0 (0,0)	0,00*

*p < 0,05 Significación estadística

^aOtras Etnias: Afro-ecuatoriano, Indígena,

Autor: Daniel Valencia Sancho

La media de glucosa en ayunas en el total de sujetos estudiados fue de 92 mg/dl sin diferencias entre los grupos, mientras que la media de hemoglobina glicosilada fue de 4,5 y cuando analizamos sus varianzas encontramos diferencias entre los grupos ($p < 0,05$).

La prevalencia de Prediabetes en los casos fue de 17,3% (n: 14) y en los controles de 21,7% (n: 18). Se detectó la presencia de 39 sujetos con DM que corresponde al 19,2% (n: 203) en toda la población estudiada, y el 23,6% (n: 25) de los sujetos del grupo de casos padecieron esta enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de DM y comportamiento de sus marcadores en los casos y controles del estudio. (N: 203)

	Sujetos de estudio			p
	Total (N:203)	Casos (n:106)	Controles (n: 97)	
Estado glicémico				
Glucosa en ayunas, media (DE)	92 (42,9)	92 (48,7)	93 (35,8)	0,676
Hemoglobina glicosilada	4,5 (2,37)	4,5 (2,67)	4,5 (2,00)	0,011*
Prediabetes^b, (%)	32 (19,5)	14 (17,3)	18 (21,7)	0,477
Diabetes^a	39 (19,2)	25 (23,6)	14 (14,4)	0,098

* $p < 0.05$ Significación estadística

^a Diabetes: sujetos con antecedentes de diabetes, con tratamiento para diabetes o con glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl o A1c $\geq 6,5\%$

^b Prediabetes: sujetos con valores de glucosa en ayunas entre 110 mg/dl y 125 mg/dl o con valores de A1c entre 5,7% y 6,4%

Autor: Daniel Valencia Sancho

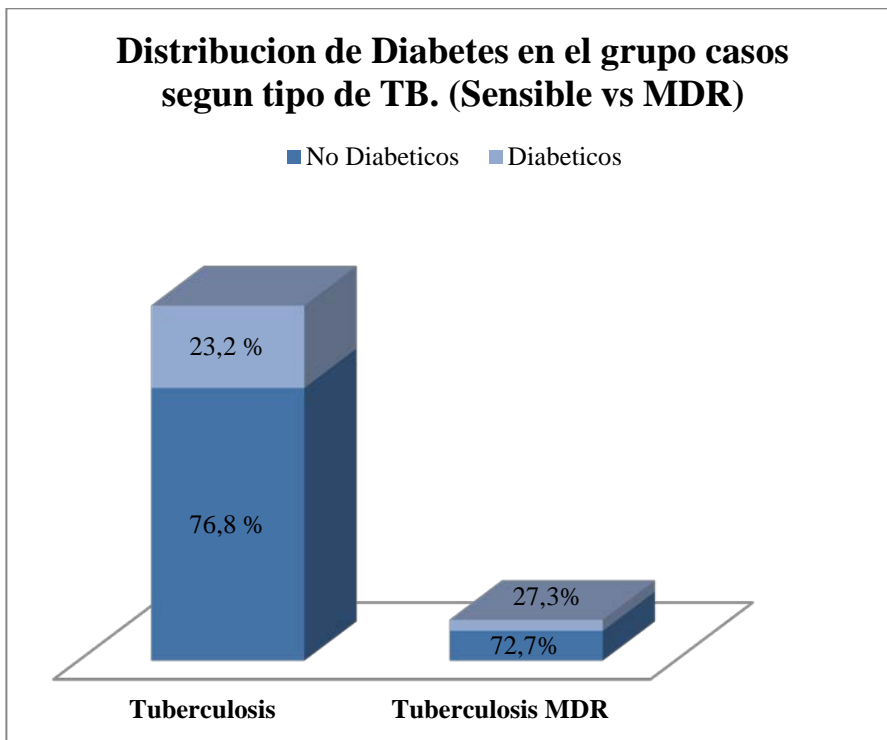
Cuando valoramos el comportamiento de la glucosa en ayunas en los pacientes diabéticos encontramos que no existe diferencia entre los grupos de pacientes sin TB, con TB sensible o TB-MDR. Sin embargo, el grupo de TB-MDR obtuvo una media de glucosa en ayunas menor que el resto de sujetos. Además, se encontró diferencias entre los grupos cuando valoramos la hemoglobina glicosilada, así los sujetos con TB-MDR tienen valores más altos de esta con un valor de 9,29. Las diferencias entre los pacientes que recibían tratamiento antidiabético son importantes ya que el 43,6% (n: 17), de los sujetos diabéticos no recibían tratamiento. Además, todos los sujetos diabéticos con TB-MDR reciben tratamiento con insulina. Por último nuestro estudio detectó 13 nuevos casos de DM en toda la muestra estudiada (n: 203), ya que 26 sujetos de los 39 casos detectados de DM tenían antecedentes de la enfermedad (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de Tuberculosis en pacientes diabéticos (N: 39)

	Sujetos de estudio				p
	Total (N:39)	TB (n:22)	TB MDR(n:3)	No TB (n:14)	
Diabetes					
Glucosa en ayunas, (%)	138(72,35)	142(77,11)	106(27,53)	138(72,86)	0,92
Hemoglobina glicosilada, (%)	7,4(2,91)	6,9(3,16)	9,2(1,59)	7,7(2,63)	0,01*
Antecedentes, (%)	26(66,7)	14(63,6)	3 (100)	9 (64,2)	0,44
Tratamiento antidiabético					
Sin tratamiento, (%)	17(43,6)	12(54,5)	-	5(35,7)	
Orales, (%)	11(28,1)	4(18,1)	-	1(7,1)	0,44
Insulina, (%)	10(25,6)	6(27,2)	3(100)	1(7,1)	
Combinado, (%)	1(2,5)	-	-	1(7,1)	

El gráfico 1 muestra la distribución de la DM en el grupo de casos según el tipo de TB, sea esta sensible o multiresistente. A pesar de tener pocos casos de TB-MDR la DM fue más frecuente en este grupo con el 27,3% frente al 23,2% en los sujetos con TB sensible.

Gráfico 1. Distribución de diabetes en los casos según el tipo de TB



Autor: Daniel Valencia Sancho

Durante nuestro estudio pudimos reconocer 39 casos de DM en la población total (n: 203), los sujetos con DM tuvieron mayor riesgo de desarrollar TB (OR: 2,75; IC 95%: 1.21 a 6.27); y de desarrollar TB-MDR (OR: 5,08; IC 95%: 1.01 a 25,45).

Cuando se realizaron modelos con mayor número de variables de ajuste como estilos de vida y enfermedades prevalentes los resultados fueron similares tanto para el desarrollo de TB sensible como de TB-MDR, sin embargo en el modelo más ajustado no se alcanzó la significación estadística al explorar el riesgo de presentar TB-MDR.

Se corrieron análisis similares en sujetos prediabéticos encontrando asociación positiva entre Prediabetes y el riesgo de tener TB, sin embargo, no se alcanzó la significación estadística (OR: 1,25; IC95%: 0,52 a 2,99). Los resultados para los tres modelos fueron similares y se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Odds ratio (IC 95%) para la asociación entre Tuberculosis, Diabetes y Prediabetes

	Diabetes		
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Tuberculosis			
No	Ref,	Ref,	Ref,
Si	2,75 (1,21 a 6,27)*	2,70 (1,19 a 6,16)*	2,92 (1,26 a 6,77)*
MDR	5,08 (1,01 a 25,45)*	5,17 (1,01 a 26,37)*	4,48 (0,86 a 23,21)
	Prediabetes		
Tuberculosis			
No	Ref,	Ref,	Ref,
Si	1,25 (0,52 a 2,99)	1,24 (0,50 a 3,06)	1,01 (0,37 a 2,81)
MDR	1	1	1

*p < 0.05 Significación estadística

Modelo 1: Asociación entre DM y TB ajustado por edad, sexo, i mc

Modelo 2: Asociación entre DM y TB ajustado por edad, sexo, consumo de alcohol, consumo de tabaco

Modelo 3: Asociación entre DM y TB ajustado por edad, sexo, i mc, consumo de alcohol, consumo de tabaco, hipertensión arterial, VIH

Autor: Daniel Valencia Sancho

CAPITULO V

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio reveló una prevalencia de DM de 19% en la población total del estudio (n: 203), 23.6% (n: 106) en el grupo de pacientes con TB y el 14 % en el grupo control (n: 97), con una asociación significativa entre las dos enfermedades (OR: 2,75; IC 95%: 1.21 a 6.27). Al igual que lo demuestra otros estudios, los pacientes con DM son aproximadamente tres veces más propensos a desarrollar TB (Abdelmoez, Abd-El-Nasser, Baheeg, & Sedky, 2008; B Alisjahbana et al., 2006; Jeon & Murray, 2008).

Nuestros resultados siguen la línea propuesta por Balakrishnan et al., quien en el año 2011 estudió la asociación entre DM y TB en la población Hindú de Kerala en 552 pacientes con TB; encontrando que un 44% de sujetos con TB tenían DM, mientras que en la población general la prevalencia de esta última era de 16% a 20%; tomando en cuenta que Kerala es la población con mayor prevalencia de TB a nivel mundial (Balakrishnan et al., 2012). Poblaciones de características similares a la nuestra, como la mexicana, muestra una prevalencia de DM del 39% en pacientes con diagnóstico de TB, mientras que la misma en la población general es del 15 a 20% (Blanca I Restrepo, 2007). Otros estudios realizados en poblaciones con alta carga de enfermedad de TB reportan una prevalencia de entre 14 y 40% de DM (Faurholt-Jepsen et al., 2012; Goldhaber-Fiebert, Jeon, Cohen, & Murray, 2011; Jiménez-Corona et al., 2013).

Esta asociación se puede hallar favorecida por el mal control de la DM dado por múltiples factores como: mala adherencia al tratamiento, falta de seguimiento de los pacientes, entre otros; que afecta la respuesta de la inmunidad celular entre las cuales destaca la alteración en la función de los neutrófilos. Además, la hiperglicemia por si sola puede crear un ambiente favorable para el crecimiento bacteriano y el incremento de la virulencia de varios microorganismos, acompañada de la ya conocida inflamación de bajo grado propia de las enfermedades metabólicas y subclínicas (Geerlings & Hoepelman, 1999).

También se ha postulado que la TB puede cursar con un estado hiperglicémico interfiriendo con el control de la glucosa en sujetos diagnosticados previamente de DM (Dooley & Chaisson, 2009). Así pues, nuestros resultados describen que los pacientes con TB presentan peor control glicémico si observamos la varianza de la hemoglobina glicosilada entre los grupos. De igual manera se reporta que los parámetros de hemoglobina glicosilada varían con el tratamiento para TB y pueden verse alterados al momento del diagnóstico por estados de inflamación, anorexia y pérdida de peso asociada a TB o debido a la medicación.

Nuestros datos también demuestran que la población sin TB tiene un alto porcentaje de Prediabetes llegando al 21,7%; lo que concuerda con la elevada prevalencia de DM en la población general, siendo estos sujetos los posibles futuros portadores de DM; su detección y control oportunos podría contribuir a la disminución de la DM. Cuando evaluamos la asociación entre Prediabetes y riesgo de tener TB encontramos que ésta es

positiva, pero sin alcanzar significación estadística, lo que se debe probablemente al tamaño reducido de la muestra, por lo cual sería importante realizar estudios de TB en sujetos prediabéticos, para comprobar esta hipótesis.

Existen diferencias entre los sujetos con diagnóstico de TB y los controles, que podrían explicar el desarrollo de DM así como la presencia TB; una de ellas es sin duda la variabilidad en los estilos de vida entre casos y controles, los sujetos con TB se caracterizan por ser ex-bebedores o ex-fumadores, lo que supondría una diferencia entre los patrones de consumo de sustancias entre los grupos. Estas diferencias se pueden encontrar en otros estudios como el de Jick et. al., quien evidenció la asociación de TB cuando se analizaron los antecedentes de tabaquismo (Jick, Lieberman, Rahman, & Choi, 2006).

Además como ya hemos mencionado la TB y DM son enfermedades prevalentes en países con bajos y medianos ingresos como el nuestro, afectando al extremo más sensible de la población como lo afirma Harries et al. 2013, tras realizar una revisión sistemática que comparó estas diferencias (Harries et al., 2013). Estos hallazgos pueden deberse a que la población presenta menor nivel de educación, menos acceso a sistemas de salud, mal control diabético y condiciones precarias en su vivienda. Podemos comprobar esto cuando observamos el bajo nivel de estudios y la alta prevalencia de hacinamiento en los sujetos tuberculosos. Estas características coinciden con los resultados descritos por Goldhaber-Fiebert et.al., donde se demuestra la asociación entre determinantes sociales como educación, IMC, hacinamiento, el riesgo individual y

poblacional de desarrollar TB en presencia de DM en países con ingresos similares o menores al nuestro. También un estudio mexicano mostró que, el 39% de los sujetos con TB tenían además DM y de estos el 38% vivían en condiciones de hacinamiento, además el 49% mostró un nivel socioeconómico bajo (Perez, BROWN, & Restrepo, 2006).

Cuando analizamos las diferencias de edad entre los grupos de casos y controles, encontramos que los sujetos pertenecientes al grupo de casos fueron más jóvenes, lo que concuerda con los datos del último boletín de TB en el Ecuador y epidemiológicamente a nivel mundial que la TB es una infección que afecta a principalmente a personas del grupo etario correspondiente a los adultos medianos en etapa productiva, mientras que los controles se distribuyeron de una manera más homogénea en los grupos etarios. Los sujetos prediabéticos fueron especialmente jóvenes, por lo que podemos suponer que estos sujetos son los futuros portadores de mayor riesgo para contraer TB.

Hubo una asociación mayor de DM y TB en los pacientes de etnia mestiza, que en otras etnias, lo cual se debe a que nuestro estudio se realizó en una ubicación geográfica correspondiente a la serranía urbana, en donde el 75,5% de la población se considera de raza mestiza (Freire-Zaldumbide, 2013). Por otra parte, solo una minoría de sujetos se auto identificó como indígenas u otra etnia, lo cual no nos permite realizar una comparación confiable.

Epidemiológicamente la DM tipo 2 se asocia con un IMC elevado mientras que la TB se asocia a niveles bajos del mismo, por tanto es necesario tener en cuenta este indicador para evitar subestimar el riesgo de TB en las personas que viven con DM (Perez et al.,

2006). En los pacientes estudiados encontramos mayor prevalencia de desnutrición en sujetos con TB, característica que corrobora la frecuencia de la misma en estos pacientes. Además, encontramos sobrepeso y obesidad en altas proporciones 35,5% y 8,4% respectivamente, siendo estas últimas mayores en los controles; características que pueden predisponer a DM y posteriormente favorecer la infección por TB (Faurholt-Jepsen et al., 2012). Los resultados obtenidos en el presente estudio, en relación al IMC son estables, ya que al introducir en el modelo de regresión logística, cuantificamos el efecto de la DM de forma independiente al posible efecto de confusión que podría estar dado por las diferencias en la distribución del estado nutricional de nuestros sujetos.

En relación a la presencia de otras comorbilidades encontramos que, la coinfección con VIH alcanzó un 29,3% en los casos, mientras en los controles no se detectó esta infección, lo que es debido a la estrecha relación entre ambas patologías ampliamente documentada a nivel mundial. (Organization, 2013)

Se encontró que la Hipertensión Arterial también fue frecuente en sujetos con y sin TB (15,3%), lo que concuerda con alta prevalencia de esta enfermedad en el Ecuador (15,9%) como lo afirma la última encuesta de salud (Freire-Zaldumbide, 2013). Esta enfermedad crónica es la primera comorbilidad en otras poblaciones estudiadas con anterioridad (Maâlej et al., 2009).

Cuando correlacionamos el control metabólico en nuestra población estudiada, encontramos que los sujetos con peor control glucémico medido por la hemoglobina glicosilada, también fueron los que necesitaron tratamiento con insulina y corresponden

en su totalidad a pacientes con TB-MDR, dato de mucha importancia si tomamos en cuenta que la prevención de la progresión de infección latente a enfermedad activa, es otro componente fundamental en el control de la TB. En consecuencia, en los pacientes diabéticos con niveles altos de glucosa en ayunas y de hemoglobina glicosilada, con DM de larga data y con requerimiento de altas dosis de insulina, debería plantearse el inicio de tratamiento profiláctico de TB latente, ya que estos pacientes son más propensos a desarrollar TB-MDR con la implicación de largos y costosos tratamientos. Sin embargo no se ha definido aún el valor de hemoglobina glicosilada con la cual se debe considerar el inicio del tratamiento profiláctico en diabéticos mal controlados. De igual manera resultados en estudios previos como el realizado en Perú durante los años 2005 y 2008 en donde se realizó pruebas rápidas de susceptibilidad farmacológica para determinar casos de TB-MDR en pacientes con alto riesgo incluyendo en este grupo a pacientes diabéticos donde se encontró mayor frecuencia de TB-MDR en pacientes con TB-DM y además durante su seguimiento evidenciaron que el buen control de la DM mejora los resultados del tratamiento para la TB y disminuye las complicaciones propias de la enfermedad (Magee et al., 2013). Los casos de TB-MDR representados en nuestro estudio fueron pocos por lo que sugerimos realizar nuevos estudios más amplios para comprobar tal asociación.

Al parecer la presencia de TB puede empeorar la DM y requerir un control más agresivo de la misma, con la utilización de mayores dosis de insulina o la combinación de terapia para conseguir un control efectivo de la glicemia (Touré et al., 2007).

Esta relación señalada aquí, junto con otros estudios internacionales justifican las recomendaciones recientes de varias organizaciones, a este efecto, de realizar un manejo integral y concomitante de ambas patologías (Organization, 2011).

Este estudio comprueba que la DM es un factor de riesgo para el desarrollo de TB. El riesgo de ocurrencia de TB es casi tres veces mayor en sujetos que padecen DM. La asociación observada entre estas patologías concuerda con los resultados de otros estudios y es el primero en documentar esta asociación en el Ecuador.

El incremento a nivel mundial de la DM, hace que esta enfermedad no transmisible tenga un gran impacto económico y al ser estos pacientes portadores de inmunodepresión son más propensos a desarrollar la forma activa de la enfermedad, lo que en cierto modo equipara la pandemia por VIH.

5.1 LIMITANTES:

El pequeño tamaño muestral sobre todo en el caso de los enfermos con TB-MDR, que a pesar de estar integrados a la red de control de TB, reciben tratamiento en casas de salud específicas que no se tuvieron en cuenta al inicio del estudio.

La falta de colaboración por parte de los pacientes sintomáticos respiratorios registrados en los libros de las Unidades de Salud, que no acudieron a las citas programadas, por lo que se incluyeron en el estudio a personas con patología respiratoria que acudían a recibir atención en las diferentes Unidades de Salud de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha.

No podemos descartar causalidad inversa ni establecer una asociación temporal entre DM y TB por la naturaleza transversal del estudio de casos y controles.

No se determinó la localización de la TB ni el esquema de tratamiento recibido.

No se determinó los niveles de hemoglobina y hematocrito para determinar la presencia de anemia que pueda estar en relación a niveles alterados de hemoglobina glicosilada.

5.2 FORTALEZAS:

Se trata de un estudio pionero en nuestro medio que a pesar de las limitaciones pudo cubrir toda el área metropolitana de la ciudad de Quito a excepción del Distrito 17D03 de Cotocollao, el mismo que no contaba con los materiales reactivos necesarios.

Otra de las fortalezas está dada por la presencia de seguimiento a todos los sujetos con TB gracias a la estrategia DOTS, además de la realización de los exámenes de laboratorio que se lograron realizar dentro del sistema público del Ministerio de Salud Pública.

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- DM y TB tienen una asociación positiva, siendo tres veces mayor el riesgo de tener TB en aquellos pacientes con DM, asociación que a pesar de los diferentes grados de ajuste se mantiene constante en efecto y tendencia.
- Existe una prevalencia del 19,6 % de Diabetes y del 19.5% de Prediabetes en el grupo de estudio, mientras que en el grupo control es menor ().
- El 54% de los sujetos con TB no sabía que padecía DM.
- Existe mayor riesgo de mal control glucémico y mayor severidad de la DM sujetos TB-MDR.
- Los pacientes con TB tienen un IMC bajo.
- El diagnóstico y en lo posible el tratamiento, de las comorbilidades TB y/o VIH/DM debe ser realizada en el primer nivel de atención; ya que al captar a un paciente con una de estas patologías, deben identificar las otras.

6.2 RECOMENDACIONES

- Seguir los lineamientos recomendados por la OMS sobre hacer uso de las instalaciones establecidas en la estrategia DOTS para manejo de ambas patologías.
- Realizar una detección temprana de DM en las clínicas de TB, es una estrategia de gran importancia para un diagnóstico precoz de DM y el manejo conjunto de ambas patologías. Más aun dada la alta prevalencia de DM en nuestro país.
- Capacitar al personal de salud sobre la importancia de conocer la relación entre ambas entidades y lo relevante de su tamizaje, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado.
- Incidir en las autoridades de salud sobre la importancia de la detección temprana de estas dos enfermedades y su manejo conjunto.
- Educar a la población diabética sobre los síntomas de TB para de igual manera realizar una detección temprana de TB en esta población de riesgo.
- Por último nuevas investigaciones deben realizarse para determinar el tiempo óptimo para el cribado de DM en pacientes con TB, el mejor método para hacerlo, el mejor régimen de tratamiento que se pueda utilizar en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

Uncategorized References

- Abdelmoez, B., Abd-El-Nasser, A., Baheeg, M. G., & Sedky, A. A. (2008). Prevalence of tuberculosis among children who had type 1 diabetes and were admitted to Elminia University Hospital. *Pediatrics*, *121*(Supplement 2), S151-S151.
- Al Zahrani, K., Al Jahdali, H., Poirier, L., Rene, P., & Menzies, D. (2001). Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *5*(9), 855-860.
- Alisjahbana, B., Sahiratmadja, E., Nelwan, E. J., Purwa, A. M., Ahmad, Y., Ottenhoff, T. H., . . . van Crevel, R. (2007). The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clinical infectious diseases*, *45*(4), 428-435.
- Alisjahbana, B., Van Crevel, R., Sahiratmadja, E., Den Heijer, M., Maya, A., Iстриana, E., . . . van der Meer, J. (2006). Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *10*(6), 696-700.
- Alwan, A., MacLean, D. R., Riley, L. M., d'Espaignet, E. T., Mathers, C. D., Stevens, G. A., & Bettcher, D. (2010). Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *The Lancet*, *376*(9755), 1861-1868.

- Armstrong, J., & Hart, P. A. (1975). Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli. Reversal of the usual nonfusion pattern and observations on bacterial survival. *The Journal of experimental medicine*, 142(1), 1-16.
- Association, A. D. (2014). Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S14-S80.
- Balakrishnan, S., Vijayan, S., Nair, S., Subramoniapillai, J., Mrithyunjayan, S., Wilson, N., . . . Karthickeyan, D. (2012). High diabetes prevalence among tuberculosis cases in Kerala, India. *PloS one*, 7(10), e46502.
- Bates, J. (1980). Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Clinics in chest medicine*, 1(2), 167-174.
- Beck-Nielsen, H., & Groop, L. C. (1994). Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 94(5), 1714.
- Bennett, W. L., Maruthur, N. M., Singh, S., Segal, J. B., Wilson, L. M., Chatterjee, R., . . . Block, L. (2011). Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*, 154(9), 602-613.
- Collins, H. L., & Kaufmann, S. H. (2001). The many faces of host responses to tuberculosis. *Immunology*, 103(1), 1-9.
- Control, C. f. D., Prevention, & Society, A. T. (2003). Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 52(31), 735.

- Craft, D. W., Jones, M. C., Blanchet, C. N., & Hopfer, R. L. (2000). Value of examining three acid-fast bacillus sputum smears for removal of patients suspected of having tuberculosis from the “airborne precautions” category. *J Clin Microbiol*, 38(11), 4285-4287.
- Chan, J., Xing, Y., Magliozzo, R., & Bloom, B. (1992). Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *The Journal of experimental medicine*, 175(4), 1111-1122.
- Chiquete, E., González, P. N., & Cerda, A. P. (2001). Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. Comprendiendo la enfermedad. *Investigación en Salud*, 150(99), 5-10.
- Daniel, T. M. (2006). The history of tuberculosis. *Respir Med*, 100(11), 1862-1870. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.006
- Davis, J. L., Cattamanchi, A., Cuevas, L. E., Hopewell, P. C., & Steingart, K. R. (2013). Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 13(2), 147-154.
- Davis Kibirige, R. S., William Worodria. (2013). Tuberculosis and Diabetes Mellitus Interaction a current clinical perspective. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 21 (6).
- Dooley, K. E., & Chaisson, R. E. (2009). Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet infectious diseases*, 9(12), 737-746.
- Dooley, K. E., Tang, T., Golub, J. E., Dorman, S. E., & Cronin, W. (2009). Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 80(4), 634-639.

- Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V., & Raviglione, M. C. (1999). Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, 282(7), 677-686.
- Epstein, F. H., Atkinson, M. A., & Maclaren, N. K. (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 331(21), 1428-1436.
- Farga, V., & Caminero, J. A. (2011). Tuberculosis, 3ra edición. *Rev Med Chile*, 139, 681-682.
- Faurholt-Jepsen, D., Range, N., PrayGod, G., Jeremiah, K., Faurholt-Jepsen, M., Aabye, M., . . . Andersen, A. (2012). The role of anthropometric and other predictors for diabetes among urban Tanzanians with tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 16(12), 1680-1685.
- Freire-Zaldumbide, W. (2009). *Encuesta de salud bienestar y envejecimiento en el Ecuador SABE 2009*. Ecuador
- Freire-Zaldumbide, W. (2013). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – ENSANUT Ecuador*.
- Geerlings, S. E., & Hoepelman, A. I. (1999). Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 26(3-4), 259-265.
- Goldfine, I. D., & Youngren, J. F. (1998). Contributions of the American Journal of Physiology to the discovery of insulin. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 274(2), E207-E209.

- Goldhaber-Fiebert, J. D., Jeon, C. Y., Cohen, T., & Murray, M. B. (2011). Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *International journal of epidemiology*, dyq238.
- Goldstein, E. J., Lee, E., & Holzman, R. S. (2002). Evolution and current use of the tuberculin test. *Clinical infectious diseases*, 34(3), 365-370.
- Group, D. P. P. R. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, 346(6), 393.
- Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omais, B., Marmiesse, M., . . . Vincent, V. (2005). Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*, 1(1), e5. doi: 10.1371/journal.ppat.0010005
- Harries, A., Satyanarayana, S., Kumar, A., Nagaraja, S., Isaakidis, P., Malhotra, S., . . . Zachariah, R. (2013). Epidemiology and interaction of diabetes mellitus and tuberculosis and challenges for care: a review [Review article]. *Public Health Action*, 3(Supplement 1), 3-9.
- Harris, M. I. (1989). Impaired glucose tolerance in the US population. *Diabetes care*, 12(7), 464-474.
- Herrera Barrios, M. T., Torres Rojas, M., Juárez Carvajal, E., & Sada Díaz, E. (2005). Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 18, 327-336.
- Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. W. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(15), 1577-1589.

- Hopewell, P. C., Migliori, G., & Raviglione, M. C. (2006). Tuberculosis care and control. *Bulletin of the World Health Organization*, 84(6), 428-428.
- INEC. (2012). *Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones*
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., . . . Matthews, D. R. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 35(6), 1364-1379.
- Jeon, C. Y., Harries, A. D., Baker, M. A., Hart, J. E., Kapur, A., Lönnroth, K., . . . Murray, M. B. (2010). Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Tropical Medicine & International Health*, 15(11), 1300-1314.
- Jeon, C. Y., & Murray, M. B. (2008). Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS medicine*, 5(7), e152.
- Jick, S. S., Lieberman, E. S., Rahman, M. U., & Choi, H. K. (2006). Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Care & Research*, 55(1), 19-26.
- Jimenez-Corona, M. E., Cruz-Hervert, L. P., Garcia-Garcia, L., Ferreyra-Reyes, L., Delgado-Sanchez, G., Bobadilla-Del-Valle, M., . . . Ponce-de-Leon, A. (2013). Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*, 68(3), 214-220. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201756
- Jiménez-Corona, M. E., Cruz-Hervert, L. P., García-García, L., Ferreyra-Reyes, L., Delgado-Sánchez, G., Bobadilla-del-Valle, M., . . . Téllez-Vázquez, N. (2013). Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*, 68(3), 214-220.

- Jones, G. S., Amirault, H. J., & Andersen, B. R. (1990). Killing of *Mycobacterium tuberculosis* by neutrophils: a nonoxidative process. *Journal of Infectious Diseases*, 162(3), 700-704.
- Kahn, C. (1994). Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*, 43(8), 1066-1084.
- Kasper, D., Fauci, A., Longo, D., Braunwald, E., Hauser, S., & Jameson, J. (2010). Harrison Principios de Medicina Interna, 18 Edición, Editorial McGraw Hill Interamericana. *México DF*, 1, 1761-2416.
- Khan, M. S., Dar, O., Sismanidis, C., Shah, K., & Godfrey-Faussett, P. (2007). Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *The Lancet*, 369(9577), 1955-1960.
- Lee, P. H., Lin, H. C., Huang, A. S., Wei, S. H., Lai, M. S., & Lin, H. H. (2014). Diabetes and risk of tuberculosis relapse: nationwide nested case-control study. *PLoS One*, 9(3), e92623. doi: 10.1371/journal.pone.0092623
- Leung, C. C., Lam, T. H., Chan, W. M., Yew, W. W., Ho, K. S., Leung, G. M., . . . Chang, K. C. (2008). Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *American journal of epidemiology*, 167(12), 1486-1494.
- Light, R. W. (2010). Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*, 15(3), 451-458.
- Maâlej, S., Belhaoui, N., Bourguiba, M., Mahouachi, R., Chtourou, A., Taktak, S., . . . Drira, I. (2009). La tuberculose pulmonaire provoque un déséquilibre du diabète: Étude rétrospective de 60 malades en Tunisie. *La Presse Médicale*, 38(1), 20-24.
- Magee, M., Bloss, E., Shin, S., Contreras, C., Huaman, H. A., Ticona, J. C., . . . Jave, O. (2013). Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among

- tuberculosis patients with diabetes in Peru. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(6), e404-e412.
- Moran, A., Zhang, H.-J., Olson, L. K., Harmon, J. S., Poitout, V., & Robertson, R. P. (1997). Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *Journal of Clinical Investigation*, 99(3), 534.
- Muñoz, S., Hernández-Pando, R., Abraham, S. N., & Enciso, J. A. (2003). Mast cell activation by Mycobacterium tuberculosis: mediator release and role of CD48. *The Journal of Immunology*, 170(11), 5590-5596.
- Nelson, S. M., Deike, M. A., & Cartwright, C. P. (1998). Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 36(2), 467-469.
- Organization, W. H. (2011). Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes.
- Organization, W. H. (2013). *Global tuberculosis report 2013*: World Health Organization.
- Ottmani, S., Murray, M., Jeon, C., Baker, M., Kapur, A., Lönnroth, K., & Harries, A. (2010). Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations [Meeting report]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 14(12), 1513-1517.
- Palomino, J. C., Leão, S. C., & Ritacco, V. (2007). Tuberculosis 2007; from basic science to patient care.
- Perez, A., BROWN, H. S., & Restrepo, B. I. (2006). Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 74(4), 604-611.

- Poulsen, A. (1957). Some clinical features of tuberculosis. *Acta Tuberc Scand*, 33(1-2), 37-92; concl.
- Ramachandran, A., Snehalatha, C., Mary, S., Mukesh, B., Bhaskar, A., & Vijay, V. (2006). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 49(2), 289-297.
- Restrepo, B. I. (2007). Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemics: renewal of old acquaintances. *Clinical infectious diseases*, 45(4), 436-438.
- Restrepo, B. I., Camerlin, A. J., Rahbar, M. H., Wang, W., Restrepo, M. A., Zarate, I., . . . Fisher-Hoch, S. P. (2011). Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ*, 89(5), 352-359. doi: 10.2471/BLT.10.085738
- Rieder, H., Chiang, C., & Rusen, I. (2005). A method to determine the utility of the third diagnostic and the second follow-up sputum smear examinations to diagnose tuberculosis cases and failures. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9(4), 384-391.
- Robertson, R. P., & Bogardus, C. (1995). Antagonist: diabetes and insulin resistance: philosophy, science, and the multiplier hypothesis. Discussion. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 125(5), 560-565.
- Romero Ayala, E. P. N., J.; León, F.X.:. (2010). Manual de normas y procedimientos para el control de la TB en Ecuador 2da edición 2010. *Ministerio de salud Pública del Ecuador*.
- Russell, D. G. (2006). Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nature Reviews Microbiology*, 5(1), 39-47.

- Sayama, K., Diehn, M., Matsuda, K., Lunderius, C., Tsai, M., Tam, S.-Y., . . . Galli, S. J. (2002). Transcriptional response of human mast cells stimulated via the FcεRI and identification of mast cells as a source of IL-11. *BMC immunology*, 3(1), 5.
- Schoch, O. D., Rieder, P., Tueller, C., Altpeter, E., Zellweger, J.-P., Rieder, H. L., . . . Thurnheer, R. (2007). Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(1), 80-86.
- Society, A. T. (2000). Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 1376-1395.
- Somoskövi, A. k., Hotaling, J. E., Fitzgerald, M., O'Donnell, D., Parsons, L. M., & Salfinger, M. (2001). Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. *CHEST Journal*, 120(1), 250-257.
- Stead, W. W., Kerby, G. R., Schlueter, D. P., & Jordahl, C. W. (1968). The Clinical Spectrum of Primary Tuberculosis in Adults Confusion with Reinfection in the Pathogenesis of Chronic Tuberculosis. *Annals of internal medicine*, 68(4), 731-745.
- Sullivan, T., & Ben Amor, Y. (2012). The co-management of tuberculosis and diabetes: challenges and opportunities in the developing world. *PLoS Med*, 9(7), e1001269. doi: 10.1371/journal.pmed.1001269
- Tan, B. H., Meinken, C., Bastian, M., Bruns, H., Legaspi, A., Ochoa, M. T., . . . Modlin, R. L. (2006). Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *The Journal of Immunology*, 177(3), 1864-1871.
- Touré, N., Kane, Y. D., Diatta, A., Diop, S. B., Niang, A., Ndiaye, E., . . . Hane, A. (2007). Tuberculose et diabète. *Revue des maladies respiratoires*, 24(7), 869-875.

- Uplekar, M., Figueroa-Munoz, J., Floyd, K., Getahun, H., & Jaramillo, E. (2006). The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals.
- Valcárcel, I. (2011). Análisis de la situación epidemiológica y de la respuesta del programa nacional de control de tuberculosis. Ecuador 2005 - 2011 (D. d. V. Epidemiológica, Trans.) (Vol. I): Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- Van Deun, A., Hamid Salim, A., Aung, K., Hossain, M. A., Chambugonj, N., Hye, M. A., . . . Declercq, E. (2005). Performance of variations of carbolfuchsin staining of sputum smears for AFB under field conditions. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9(10), 1127-1133.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27(5), 1047-1053.
- Williams, C. M., & Galli, S. J. (2000). The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(5), 847-859.
- WU, H. P., PAN, Y. H., HUA, C. C., SHIEH, W. B., JIANG, B. Y., & YU, T. J. (2007). Pneumoconiosis and liver cirrhosis are not risk factors for tuberculosis in patients with pulmonary infection. *Respirology*, 12(3), 416-419.
- Zumla, A., Nahid, P., & Cole, S. T. (2013). Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat Rev Drug Discov*, 12(5), 388-404. doi: 10.1038/nrd4001

ANEXOS

Consentimiento Informado para los participantes del estudio “Asociación entre Diabetes y Tuberculosis en las Unidades de Salud de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha en el período de noviembre 2014 a marzo 2015”.

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación una explicación clara de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

Asociación colaborativa

La presente investigación es conducida por el estudiante del Postgrado de Medicina Interna de la Universidad Católica del Ecuador, con el apoyo de la Dirección Provincial de Salud de Pichincha, a realizarse en las Unidades de Salud de la Coordinación Zonal 9 de Pichincha. La meta de este estudio es determinar la asociación entre Diabetes y Tuberculosis en áreas donde ambas enfermedades son prevalentes, con el fin de establecer prevención y tratamiento oportuno.

Definición de términos:

Diabetes Mellitus tipo 2, es una enfermedad que dura toda la vida en la cual hay altos niveles de azúcar (glucosa) en la sangre.

La Tuberculosis es una infección bacteriana contagiosa que compromete principalmente los pulmones, pero puede propagarse a otros órganos.

Valor

El presente estudio se realiza conforme a la creciente prevalencia de ambas enfermedades a nivel mundial y especialmente en la región andina, no existen datos previos de una relación específica entre ambas enfermedades en el país, según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud en septiembre del 2012 tras un estudio realizado en México se pudo establecer que existe una importante relación que llega hasta el 40%, lo cual es muy importante tomando en cuenta que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), guarda una relación del 20%. Por tanto, la importancia de este estudio es de gran valor para manejar normas específicas de manejo de ambas enfermedades.

Validez científica

El estudio a realizarse es de tipo prospectivo caso-control, el cual posee una característica fundamental que implica la intentar establecer una asociación entre ambas patologías. Se analizarán los datos obtenidos por medio de métodos estadísticos como chi cuadrado, escala de Fisher, Odds Ratio entre otras.

Selección

Los criterios de inclusión de casos serán personas mayores de 16 años de edad con diagnóstico de tuberculosis por baciloscopía positiva, cultivo positivo para Mycobacterium Tuberculosis, diagnóstico clínico u otros, obtenidos de la base de datos suministrados por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y que estén en tratamiento DOTS (*Directly Observed Treatment, Short-Course*). Los controles serán las personas mayores de 16 años Sintomáticos Respiratorios. Se realizarán estudios en muestras de

sangre para analizar según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes para la medición de glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada para la determinación de Diabetes.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista. Esto tomará aproximadamente 20 minutos de su tiempo. La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

Este estudio no implica ningún riesgo físico o psicológico para usted. Sus respuestas no le ocasionarán ningún riesgo ni tendrán consecuencias para su situación financiera, su empleo o su reputación.

Una muestra de 10 ml de sangre será obtenida tras la punción de una de las venas de su brazo, la sangre será analizada para determinar su glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada. El procedimiento será realizado por personal capacitado para toma de muestras de sangre, no representa riesgo para usted, puede generar una leve molestia en el sitio de la punción y en ocasiones muy esporádicas causar hematomas, que pueden ser tratados fácilmente. Es importante anotar que no hay riesgo de adquirir enfermedades contagiosas por esta vía, porque siempre se usa material nuevo, estéril y desechable.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique de ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, usted tiene el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Cabe indicar que este trabajo no tiene fines de lucro, por lo que usted no recibirá beneficios económicos.

Investigadores

El investigador en este estudio será el doctor Daniel Valencia Sancho médico postgradista de Medicina Interna PUCE, dirección: Aucas N5181 y La Florida, teléfono celular: 0995974649.

Desde ya le agradezco su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por _____.

Me han indicado también que tendré que responder cuestionarios y preguntas en una entrevista, lo cual tomará aproximadamente _____ minutos.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a _____ al teléfono _____.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar a _____ al teléfono anteriormente mencionado.

CUESTIONARIO

FECHA DE LA ENTREVISTA: _____

NUMERO DE CEDULA: _____

DATOS DE FILIACION:

FECHA Y LUGAR DE NACIMIENTO: _____

EDAD: _____

SEXO: MASCULINO FEMENINO

ESTADO CIVIL: SOLTERO/A: CASADO/A: DIVORCIADO/A: UNION LIBRE:

GRADO DE INSTRUCCIÓN:

PRIMARIA O MENOS: SECUNDARIA: CARRERA TECNICA/SUPERIOR:

OCUPACION: _____

ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES:

CLINICOS:

DIABETES: HIPERTENSION ARTERIAL: CANCER: VIH: ENFERMEDAD RENAL CRONICA: OTROS: NINGUNO:

ANTECEDENTES PATOLOGICOS FAMILIARES:

TUBERCULOSIS: DIABETES: CANCER: VIH: ERC: OTROS:

HISTORIA SOCIAL:

VIVIENDA: PROPIA: ARRENDADA: FAMILIAR: NUMERO DE HABITACIONES: _____

SERVICIOS BASICOS: AGUA POTABLE: AGUA ENTUBADA: ALCANTARILLADO:
LUZ: TELEFONO:

Nº DE HIJOS: ANIMALES DOMESTICOS: Nº DE PERSONAS QUE VIVEN EN CASA: _____

HABITOS:

TABACO: FUMADOR: EX FUMADOR: NUNCA FUMADOR:

ALCHOL: HABITUAL: EX -BEBEDOR: NUNCA BEBEDOR:

DROGAS: _____ MEDICAMENTOS: _____

SE DESCONOCE _____

EXAMEN FISICO:

PESO	
TALLA	
TENSION ARTERIAL	