

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI
ESCUELA DE POSGRADO**



=====

**INFLUENCIA DE LOS HIPOGLUCEMIANTES EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO II QUE INCIDEN EN LA EVOLUCIÓN DEL
TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE BK (+) DE LA
JURISDICCIÓN DEL CENTRO DE SALUD SAN FERNANDO 2016-2020**

=====

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
DOCTOR EN SALUD PÚBLICA**

LUIS FERNANDO CAHUA ROCCA

PUCALLPA – PERÚ

2022



UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI

ESCUELA DE POSGRADO



ANEXO N° 4

ACTA DE DEFENSA DE TESIS DE DOCTOR

En el Salón de Grados de la Escuela de Posgrado siendo las 10 horas, del día 12 de ABRIL de 2022..., ante el **Jurado Dictaminador** de Tesis constituido por :

<u>DR. ARTURO RAFAEL HEREDIA</u>	Presidente
<u>DR. VICTOR MISAEL HERNANDEZ MENDOZA</u>	Secretario
<u>DRA. LLESICA SORIA RAMIREZ</u>	Vocal
.....	Vocal
.....	Vocal

El aspirante al **GRADO DE DOCTOR** en SALUD PÚBLICA.

Don(ña). LUIS FERNANDO CAHUA ROCCA.

Procedió al acto de Defensa:

a. Con la exposición de la Tesis titulada:

"INFLUENCIA DE LOS HIPOGLICEMIANTES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II QUE INCIDEN EN LA EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE BK (+) DE LA JURISDICCIÓN DEL CENTRO DE SALUD SAN FERNANDO 2016-2020"

b. Respondiendo las preguntas formuladas por los miembros del Jurado y público asistente.

Concluido el acto de defensa, cada miembro del Jurado procedió a la evaluación del aspirante a Doctor, teniendo presente los criterios siguientes:

- Presentación personal
- Exposición: el problema a resolver, hipótesis, objetivos, resultados, conclusiones, los aportes, contribución a la ciencia y solución a un problema social y Recomendaciones
- Grado de convicción y sustento bibliográfico utilizados para las respuestas a las interrogantes del Jurado y público asistente
- Dicción y dominio de escenario

Así mismo, el Jurado planteó a la tesis **las observaciones** siguientes

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Obteniendo en consecuencia el Doctorando la **Nota** de...18..... (**dieciocho**)
Equivalente a EXCELENTE....., por lo que se recomienda SU APROBACION
(aprobado ó desaprobado)

Los miembros del Jurado, firman el presente **ACTA** en señal de conformidad, en Pucallpa, siendo las 11:30 Horas del 12 de ABRIL..... del 2022....



PRESIDENTE



SECRETARIO



VOCAL



UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI
VICERRECTORADO DE INVESTIGACION
DIRECCION GENERAL DE PRODUCCION INTELECTUAL

CONSTANCIA

ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACION

SISTEMA ANTIPLAGIO URKUND

N° V/0152-2022

La Dirección de Producción Intelectual, hace constar por la presente, que el Informe final de Tesis, titulado:

"INFLUENCIA DE LOS HIPOGLUCEMIANTES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II QUE INCIDEN EN LA EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE BK (+) DE LA JURISDICCIÓN DEL CENTRO DE SALUD SAN FERNANDO 2016-2020".

Cuyo(s) autor (es) : CAHUA ROCCA, LUIS FERNANDO
.Escuela : POSGRADO
Doctorado : SALUD PÚBLICA.
Asesor(a) : Dr. PASTOR SEGURA, JAIME ALBERTO

Después de realizado el análisis correspondiente en el Sistema Antiplagio URKUND, dicho documento presenta un **porcentaje de similitud de 4%**.

En tal sentido, de acuerdo a los criterios de porcentaje establecidos en el artículo 9 de la DIRECTIVA DE USO DEL SISTEMA ANTIPLAGIO URKUND, el cual indica que no se debe superar el 10%. Se declara, que el trabajo de investigación: Si Contiene un porcentaje aceptable de similitud, por lo que Si se aprueba su originalidad.

En señal de conformidad y verificación se FIRMA Y CODIFICA la presente constancia

FECHA 22/03/2022



Dr. ABRAHAM ERMITANIO HUAMAN ALMIRON
Dirección de Producción Intelectual

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TESIS

REPOSITORIO DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI

Yo, LUIS FERNANDO CAHUA ROCCA

Autor(a) de la TESIS de posgrado titulada:

" INFLUENCIA DE LOS HIPOGLICEMIANTES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II QUE INCIDEN EN LA EVOLUCION DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE BK (+) DE LA JURISDICCION DEL CENTRO DE SALUD SAN FERNANDO 2016-2020 "

Sustentada el año: 2022.

Con la asesoría de: DR. JAIME ALBERTO PASTOR SEGURA.

En la Escuela de Posgrado, Doctorado en: SALUD PUBLICA

Mención: _____

Autorizo la publicación:

PARCIAL

Significa que se publicará en el repositorio institucional solo La caratula, la dedicatoria y el resumen de la tesis. Esta opción solo es válida marcar **si su tesis o documento presenta material patentable**, para ello deberá presentar el trámite de CATI y/o INDECOPI cuando se lo solicite la DGPI UNU.

TOTAL

Significa que todo el contenido de la tesis y/o documento será publicada en el repositorio institucional.

De mi trabajo de investigación en el Repositorio Institucional de la Universidad Nacional de Ucayali (www.repositorio.unu.edu.pe), bajo los siguientes términos:

Primero: Otorgo a la Universidad Nacional de Ucayali **licencia no exclusiva** para reproducir, distribuir, comunicar, transformar (únicamente mediante su traducción a otros idiomas) y poner a disposición del público en general mi tesis (incluido el resumen) a través del Repositorio Institucional de la UNU, en formato digital sin modificar su contenido, en el Perú y en el extranjero; por el tiempo y las veces que considere necesario y libre de remuneraciones.

Segundo: Declaro que la **tesis es una creación de mi autoría** y exclusiva titularidad, por tanto me encuentro facultado a conceder la presente autorización, garantizando que la tesis no infringe derechos de autor de terceras personas, caso contrario, me hago único(a) responsable de investigaciones y observaciones futuras, de acuerdo a lo establecido en el estatuto de la Universidad Nacional de Ucayali y del Ministerio de Educación.

En señal de conformidad firmo la presente autorización.

Fecha: 12 / 04 / 2022.

Email: luiscahua1806@hotmail.com

Firma: 

Teléfono: 961 024 092

DNI: 21527731

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme seguir con salud y estar junto a mis seres queridos para seguir avanzando en las metas propuestas.

A mis maestros con toda humildad presento esta muestra de mi agradecimiento por todas sus enseñanzas y conocimientos impartidos, que contribuyeron en mi formación.

A mis padres, mis hijos, quiénes son mi motivación a cada instante para mi superación, y en especial a mi pareja, por su amor y dedicación para que mis sueños se hagan realidad.

AGRADECIMIENTO

Un especial agradecimiento a las autoridades de la Universidad Nacional de Ucayali y a la Escuela de Posgrado, por darme la oportunidad de desarrollarme como profesional, en el grado de Doctor en Salud Pública.

Al equipo de la estrategia de tuberculosis del Centro de Salud San Fernando, del distrito de Manantay, por apoyarme en la etapa de la recolección de datos, brindándome la autorización.

A los jurados evaluadores, por las recomendaciones alcanzadas durante la revisión del proyecto e informe final que contribuyeron en la mejora continua del estudio.

Al Dr. Jaime Pastor Segura, mi asesor, por su orientación y apoyo durante el desarrollo del presente estudio de investigación.

RESUMEN

El objetivo fue determinar si existe una influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020. Se realizó un estudio descriptivo, con corte transversal y un muestreo probabilístico aleatorio simple. La muestra se conformó por 103 pacientes diagnosticados de Tuberculosis pulmonar sensible BK (+) con comorbilidad de diabetes mellitus, donde la técnica fue el cuestionario que se aplicó a la revisión de las historias clínicas. El resultado fue una mayor regularidad al tratamiento con la combinación Glibenclamida/Metformina en un 83.57%. Una negativización del Bk de esputo en un 100% con el uso de la insulina NPH, desde la primera fase. Una curación del 100% con el uso de Insulina NPH a pesar de sus irregularidades en el tratamiento, seguido de la combinación Glibenclamida/Metformina en un 86.30%. La prolongación del tratamiento de tuberculosis solo se mostró con el uso de la combinación Glibenclamida/Metformina (4 pacientes-/3.9%). Las recaídas se evidenciaron mayormente en la combinación Glibenclamida /Metformina en un 6.8%. Conclusiones: Se encontró que existe relación muy importante entre el uso de la insulina NPH y la curación de los pacientes, disminución de las recaídas y nula prolongación de tratamiento, en comparación con los hipoglicemiantes orales.

Palabras claves: Hipoglicemiantes, Insulina, Glibenclamida, Metformina, Diabetes Mellitus tipo II, Tuberculosis Pulmonar Sensible.

ABSTRACT

The objective was to determine if there is a significant influence of hypoglycemic agents in patients with type II diabetes mellitus that affects the evolution of the treatment of sensitive pulmonary tuberculosis BK (+) of the Jurisdiction of the San Fernando Health Center 2016-2020. A descriptive study was carried out, with a cross-section and a simplerandom probalistic sampling. The sample consisted of 103 patients diagnosed with BK (+) sensitive pulmonary tuberculosis with comorbidity of diabetes mellitus, where the technique was the questionnaire that was applied to review the medical records. The result was a greater regularity to the treatment with the combination Glibenclamide / Metformin in 83.57%. A 100% negative of sputum BK with the use of NPH insulin, from the first phase. A 100% cure with the use of Insulin NPH despite its irregularities in the treatment, followed by the combination Glibenclamide/Metformin at 86.30%. Prolongation of tuberculosis treatment was only shown with the use of the Glibenclamide/Metformin combination (4 patients-/3.9%). Relapses were mostly evidenced in the combination Glibenclamide / metformin in 6.8%. Conclusions: It was found that there is a very important relationship between the use ofNPH insulin and the cure of patients, a reduction in relapses and no prolongation of treatment, compared to oral hypoglycemic agents.

Keywords: Hypoglycemic agents, Insulin, Glibenclamide, Metformin, Type II Diabetes Mellitus, Sensitive Pulmonary Tuberculosis.

RESUMO

O objetivo foi determinar se existe uma influência significativa de agentes hipoglicemiantes em pacientes com Diabetes Mellitus tipo II que afeta a evolução do tratamento da tuberculose pulmonar sensível BK (+) da jurisdição do Centro de Saúde de San Fernando 2016-2020. Foi realizado um estudo descritivo, transversal e amostragem probabilística aleatória simples. A amostra foi composta por 103 pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar sensível BK (+) com comorbidade de diabetes mellitus, onde a técnica foi o questionário que foi aplicado para revisão de prontuários. O resultado foi uma maior regularidade ao tratamento com a associação Glibenclamida/Metformina em 83,57%. Uma negativização de 100% do Bk do escarro com o uso de insulina NPH, desde a primeira fase. Cura de 100% com o uso de Insulina NPH apesar de suas irregularidades no tratamento, seguido da combinação Glibenclamida/Metformina em 86,30%. O prolongamento do tratamento da tuberculose só foi demonstrado com o uso da combinação Glibenclamida/Metformina (4 pacientes- /3,9%). As recidivas foram evidenciadas principalmente na combinação Glibenclamida/Metformina em 6,8%. Conclusões: Constatou-se que existe uma relação muito importante entre o uso da insulina NPH e a cicatrização dos pacientes, diminuição das recidivas e não prolongamento do tratamento, em relação aos hipoglicemiantes orais.

Palavras-chave: Hipoglicemiantes, Insulina, Glibenclamida, Metformina, Diabetes Mellitus Tipo II, Tuberculose Pulmonar Sensível.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las enfermedades con mayor antigüedad en este mundo, y que sigue siendo hasta nuestros días un problema de salud pública de mucha importancia, con varias alternativas de diagnóstico y tratamiento cada vez más complejos y costosos, más aún en países en vías de desarrollo como el nuestro. Si a lo anterior le agregamos la comorbilidad de la Diabetes Mellitus la cual se ve en aumento a nivel global, conlleva un desafío el manejo de ambas enfermedades, y a realizar estudios que permitan mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes, evitando complicaciones futuras.

El presente trabajo busca aportar dentro de esta comorbilidad cual es la influencia de los hipoglicemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del centro de salud de San Fernando.

La determinación de esquemas de tratamientos médicos adecuados en esta comorbilidad, es un reto y el resolver cual es el mejor para cada tipo de paciente con tuberculosis, mucho más, si vemos alertados cómo se va incrementando cada vez más rápido esta asociación y sus consecuencias en nuestra sociedad. De igual manera la revisión de las actuales normas técnicas para esta comorbilidad es parte de este estudio, ya que, si bien en teoría se deberían aplicar hipoglicemiantes parenterales, en la realidad el uso de los hipoglicemiantes orales es mayormente utilizado por los especialistas.

La importancia de este trabajo radica en mejorar nuestra forma de atención de los pacientes con esta comorbilidad, ya sea en el control estricto de ambas patologías, así como en el adiestramiento del personal de salud tanto en sus capacidades como en equipamiento para lograr disminuir las complicaciones y secuelas de esta comorbilidad.

Este trabajo comprende en el capítulo I el problema de investigación: descripción, formulación, objetivos, hipótesis, variables, justificación, viabilidad y limitaciones; en el capítulo II marco teórico: antecedentes, bases teóricas, definiciones y bases epistémicas; en el capítulo III marco metodológico: tipo de investigación, diseño, población y muestra, instrumentos y técnicas de recojo; en el capítulo IV resultados: presentación, contrastación y prueba de hipótesis; en el capítulo V discusión de resultados: presentación de resultados de trabajo, presentación de contrastación de hipótesis general y aporte científico; conclusiones, sugerencias, referencias bibliográficas y anexos.

ÍNDICE

DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO.....	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
RESUMO.....	x
INTRODUCCIÓN.....	xi
ÍNDICE.....	xii
ÍNDICE DE TABLAS.....	xiv
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	1
1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.2.1 Problema General.....	3
1.2.2 Problemas Específicos.....	3
1.3 OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
1.4 HIPÓTESIS Y/O SISTEMA DE HIPÓTESIS.....	4
1.5 VARIABLES.....	4
1.6 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA.....	5
1.7 VIABILIDAD.....	6
1.8 LIMITACIONES.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 ANTECEDENTES	7
2.2 BASES TEÓRICAS	13
2.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES	32
2.4 BASES EPISTÉMICOS	34
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	57
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	57
3.2 DISEÑO Y ESQUEMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	57
3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	57
3.4 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	59
3.5 TÉCNICAS DE RECOJO, PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE DATOS.....	59
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	61
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	84
5.1 CONTRASTACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRABAJO DE CAMPO	84
5.2 CONTRASTACIÓN DE LA HIPÓTESIS GENERAL.....	89
5.3 APOORTE CIENTÍFICO.....	90

CONCLUSIONES.....	92
SUGERENCIAS.....	93
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
ANEXOS	101

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Influencia de la regularidad del tratamiento de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	61
Tabla 2. Influencia de los hipoglicemiantes sobre la negativización del BK en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	62
Tabla 3. Influencia de la regularidad del tratamiento de los hipoglicemiantes sobre la negativización del BK en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	64
Tabla 4. Influencia de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	66
Tabla 5. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	68
Tabla 6. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la prolongación del tratamiento que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	70
Tabla 7. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso y los controles altos de glicemia que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	71
Tabla 8. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado y recaída que	

inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	73
Tabla 9. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo II sobre la condición de curado, recaída, y sexo que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	74
Tabla 10. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado, recaída, y edad que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	75
Tabla 11. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo II sobre la condición de egreso, y contextura que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.....	77

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Cada año, 10 millones de personas enferman de tuberculosis (TB). A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, 1,5 millones de personas mueren de tuberculosis cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte infecciosa del mundo (1).

La mayoría de las personas que enferman de tuberculosis viven en países de ingresos bajos y medios, pero la tuberculosis está presente en todo el mundo. Aproximadamente la mitad de todas las personas con TB se encuentran en 8 países: Bangladesh, China, India, Indonesia, Nigeria, Pakistán, Filipinas y Sudáfrica (1).

Se estima que aproximadamente una cuarta parte de la población mundial está infectada por la bacteria de la tuberculosis. Solo entre el 5% y el 15% de estas personas se enfermarán de tuberculosis activa. El resto tiene la infección de tuberculosis, pero no está enfermo y no puede transmitir la enfermedad. Tanto la infección como la enfermedad de la tuberculosis se pueden curar con antibióticos (1).

Todos los años, más de nueve millones de personas enferman de tuberculosis pulmonar (TB) y otros dos millones mueren a causa de la misma. La diabetes mellitus (DM) se ha incrementado mundialmente, y en muchos lugares con una alta carga de TB (2).

El número de personas con Diabetes Mellitus está creciendo rápidamente en nuestro país y la causa principal de su veloz incremento es el importante cambio en el estilo de vida de la población peruana, caracterizada por una ingesta excesiva de alimentos de alto contenido calórico como la “comida chatarra” y las bebidas azucaradas, así como una reducción de la actividad física que conllevan a altas tasas de sobrepeso y obesidad (3).

La Diabetes Mellitus incrementa la susceptibilidad a diversas infecciones. Por ello, el aumento en su prevalencia puede ser importante en el riesgo de comorbilidades infecciosas, como la tuberculosis (4).

Lamentablemente, en los últimos años la diabetes mellitus se ha venido posicionando como un nuevo factor a considerar en la actual y futura dinámica epidemiológica de esta enfermedad. La diabetes mellitus fue una comorbilidad de Tuberculosis bien reconocida en el pasado que se logró mitigar gracias a los tratamientos contra ambas enfermedades y el escaso número de pacientes afectados por Diabetes Mellitus. Sin embargo, el incremento en la prevalencia de Diabetes Mellitus observado en los últimos años ha repercutido de manera importante en la dinámica de la tuberculosis, de tal manera que estudios recientes muestran que el 10-30% de los pacientes con tuberculosis también padecen Diabetes Mellitus 2, afectando principalmente a países en vías de desarrollo y funcionando como elemento generador de cepas de tuberculosis farmacorresistente (5).

Cuando nos situamos en nuestra región Ucayali, los datos no son nada alentadores sino por el contrario son de suma preocupación, es así que cuando hablamos de la tasa de incidencia de tuberculosis nos muestra 198.3 por 100,000 habitantes para la región, no muy distante de Lima con un 170.1 por 100, 000 habitantes en el año 2018, y esto es aún más interesante si lo comparamos con la cifra nacional que es de 99.5 por 100000 habitantes (6).

En la jurisdicción del Centro de salud de San Fernando los casos de tuberculosis han ido desde el año 2011(146 casos) hasta el año 2016 (178 casos) en ascenso, y más aún los casos de comorbilidad TBC-DM tipo 2, (de 12 en el 2014 a 35 en el 2016) los que han planteado en varias oportunidades la prolongación del esquema de tratamiento debido a la demora de la negativización de la carga bacilar, como la mejoría clínica (7).

Este estudio busca determinar si el control de la adherencia a los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+), lo que plantearía un nuevo enfoque en los esquemas de tratamiento.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema General

- ¿La influencia de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020?

1.2.2. Problemas Específicos

- ¿La influencia de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020?
- ¿La influencia de los hipoglicemiantes parenterales (Insulina) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020?

1.3. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.3.1. Objetivo General

- Determinar si existe una influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Conocer si existe una influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

- Identificar si existe una influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (Insulina) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 – 2020.

1.4. HIPÓTESIS Y/O SISTEMA DE HIPÓTESIS

1.4.1. Hipótesis Principal

- Existe influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

1.4.2. Hipótesis Específicas

- Existe influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.
- Existe influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (insulina) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

1.5. VARIABLES

1.5.1. Variable Independiente

- Influencia de los hipoglucemiantes
 - Orales (Glibenclamida y Metformina).
 - Parenterales (Insulina).

1.5.2. Variable Dependiente

- Evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+).

1.5.3. Variables Intervinientes

- Edad.
- Sexo.
- Índice de Masa Corporal.

1.6. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

1.6.1. Justificación

La realización de este estudio se justifica por el alarmante incremento de los casos de tuberculosis diagnosticados con comorbilidad Diabetes Mellitus tipo II en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando.

Durante los últimos 5 años, es decir desde el año 2014 hasta el año 2018 ha sido una constante el incremento de casos de comorbilidad TBC-DM tipo II como se muestra a continuación:

Jurisdicción del Centro de Salud San Fernando:

- 2014 de 70 casos diagnosticados de TBC el 8.6% (6 casos de DM).
- 2015 de 43 casos diagnosticados de TBC el 14% (7 casos de DM).
- 2016 de 68 casos diagnosticados de TBC el 33.8% (24 casos de DM).
- 2017 de 63 casos diagnosticados de TBC el 33.8% (22 casos de DM).
- 2018 de 80 casos diagnosticados de TBC el 27.5% (22 casos de DM) (6).

Jurisdicción de la Micro Red de San Fernando:

- 2014 de 135 casos diagnosticados de TBC el 5.9% (9 casos de DM).
- 2015 de 77 casos diagnosticados de TBC el 11.1% (9 casos de DM).
- 2016 de 129 casos diagnosticados de TBC el 17.7% (24 casos de DM).
- 2017 de 198 casos diagnosticados de TBC el 17.2% (34 casos de DM).

- 2018 de 226 casos diagnosticados de TBC el 18.6% (42 casos de DM) (6).

1.6.2. Importancia

La presente investigación es importante porque permitirá ver si están relacionadas el uso de los hipoglicemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo II y como incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020 con la finalidad de mejorar las estrategias de manejo de tratamiento.

1.7. VIABILIDAD

La viabilidad de este trabajo es que contará con la asesoría de especialistas en temas de salud pública y con experiencia en el área clínica, mostrando mucha predisposición para la realización de este trabajo de investigación; en lo relacionado a materiales y presupuesto será desembolsado a través de recursos propios solventados por el mismo investigador; esta investigación se dará en un tiempo determinado en curso, en cuanto a la información y los conocimientos en el desarrollo del presente se realizará mediante las facilidades que dará el Jefe del Centro de Salud de San Fernando y el coordinador del área de tuberculosis de la Microred de San Fernando, logrando tener una accesibilidad e información real.

1.8. LIMITACIONES

Son pocos los estudios que nos permitan conocer la relación entre la Diabetes Mellitus tipo II y la evolución tórpida del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción de San Fernando.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

La siguiente revisión se realizó a nivel de los diferentes estudios de diferentes universidades y revistas especializadas, encontrándose los siguientes:

2.1.1. Internacional

Alisjahbana, B et al. En su investigación: El efecto de la diabetes mellitus tipo II en la presentación y respuesta al tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Su objetivo es determinar la asociación de la diabetes mellitus tipo II sobre los pacientes con tuberculosis más grave. Su metodología es un estudio de cohorte prospectivo, que incluye pacientes nuevos consecutivos con TB pulmonar que tenían ≥ 15 años y que se presentaron en 3 clínicas de TB para pacientes ambulatorios en Yakarta y Bandung en Indonesia desde octubre de 2000 hasta diciembre de 2005. Se obtuvo como resultados que la DM se diagnosticó en el 14,8% de los pacientes con TB y se asoció a una mayor edad y un mayor peso corporal. Después de 2 meses, los resultados del examen microscópico de esputo fueron positivos con mayor frecuencia en pacientes diabéticos (18,1% frente a 10,0%). Después de 6 meses, el 22,2% de las muestras de esputo cultivadas de pacientes diabéticos fueron positivas para *Mycobacterium tuberculosis* (razón de posibilidades ajustada, 7,65; $p = 0,004$). Concluye que la DM parece tener un efecto negativo sobre el resultado del tratamiento de la tuberculosis. Deben explorarse los mecanismos subyacentes de las diferentes respuestas al tratamiento en pacientes diabéticos con TB. La detección de DM y el control glucémico posterior pueden mejorar el resultado del tratamiento de la tuberculosis (8).

Sotelo, N. En su investigación: Tuberculosis y diabetes mellitus en la jurisdicción Sanitaria Número 2 del estado de Guerrero. Una comunicación breve de un estudio descriptivo. Su objetivo fue describir la relación que guardan, estadísticamente hablando, los pacientes diagnosticados como TB pulmonar con la diabetes mellitus en la Jurisdicción Sanitaria No. 2 del estado de Guerrero. Su metodología es un estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos donde fueron incluidos todos los pacientes con TB pulmonar atendidos en la Jurisdicción Sanitaria No. 2 durante el período comprendido del 1 de enero de 2008 al 31 de

diciembre de 2009. Se notificaron 123 casos de TB durante 2008 y 2009 en la jurisdicción zona norte, región norte del estado de Guerrero de los cuales, el 86% fueron casos pulmonares (107), diagnosticados por baciloscopia. La carga bacilar en pacientes diabéticos entre (++) y (+++) fue del 76%, mientras que en los no diabéticos del 43%, siendo ésta casi el doble. La edad media fue de 48.3 años ($DE \pm 17.2$), entre los grupos etarios, los de mayor frecuencia (52.3%) correspondieron a los de 50 y más años de edad; en el 31% (33 pacientes) existió como comorbilidad la diabetes mellitus. El promedio de edad en este grupo fue de 54.1 años ($DE \pm 12.6$), no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto al sexo; al 85% de los pacientes se les diagnosticó TB pulmonar siendo conocidos como portadores de Diabetes Mellitus, en el 15% el diagnóstico fue simultáneo y no se encontraron casos de pacientes con TB pulmonar que posteriormente se les diagnosticara Diabetes Mellitus (9).

Balakrishnan, S. et al, en su investigación: Alta prevalencia de diabetes entre los casos de tuberculosis en Kerala, India, el objetivo principal fue determinar la precocidad de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II en pacientes con tuberculosis pulmonar de la ciudad de Kerala, India, en su metodología se trata de un estudio transversal de una muestra de pacientes con tuberculosis diagnosticados y registrados en 2011 en el que se utilizó el autoinforme y la HbA1c para el diagnóstico de DM. De los 552 pacientes con TB evaluados, se encontró que 243 (44%) tenían DM. La prevalencia de DM fue mayor entre los hombres, los de 50 años o más y entre los casos de TB con baciloscopia positiva, particularmente entre los casos de TB recurrente. De 243 diabéticos, 128 (23%) pacientes con TB notificaron su diagnóstico previo de DM y 115 (21%) fueron diagnosticados recientemente de DM. El estudio encontró una alta prevalencia de DM entre los pacientes con tuberculosis registrados en el estado de Kerala, India, y esto se asoció significativamente con el sexo masculino y la edad por encima de los 50 años. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes tenían antecedentes de DM y esto era más común en aquellos que vivían en un entorno urbano y tenían 50 años o más (10).

Ramonda, P. En su investigación: Diabetes Mellitus como factor predictor de tuberculosis en el Servicio de Salud Metropolitano Sur en Santiago, Chile. Su objetivo fue determinar la asociación entre ambas patologías. La metodología que se efectuó fue un estudio de caso-control con datos secundarios, obtenidos ambos de la población asignada al Servicio de Salud Metropolitano Sur. Los casos ($n = 473$) son pacientes de 15 o más años con un primer episodio de tuberculosis

confirmada, entre los años 2006 y 2009. Los controles (n = 507) son residentes del mismo Servicio, pero sin diagnóstico de TBC, seleccionados aleatoriamente de la población de inscritos en el Sistema Público de atención. Los resultados concluyen en que la diabetes mellitus se asocia con un mayor riesgo de enfermar de tuberculosis, lo que tiene implicancias clínicas y epidemiológicas. Puesto que en Chile la DM es una patología cerca del 80% conoce su condición de enfermo, se hace recomendable implementar el tamizaje con pesquisa dirigida a este grupo creciente de la población, para lograr un diagnóstico precoz de TBC (11).

Niazi, A. En su artículo: Diabetes y tuberculosis: una revisión del papel del control glucémico óptimo. Su objetivo es revisar la asociación entre diabetes y tuberculosis y sugiere un manejo apropiado para estas condiciones. Su metodología es descriptiva. Concluye que a diabetes y la tuberculosis deben tratarse de forma agresiva con insulina. En caso de que una persona con diabetes y tuberculosis activa esté mal controlada con agentes hipoglucemiantes orales, es necesario cambiar a insulina. La elección del régimen de insulina debe basarse en la eficacia, seguridad, tolerabilidad y conveniencia (12).

Stoffel C. En su investigación: Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en un área urbana de baja prevalencia. Cumplimiento y negativización bacteriológica. Su objetivo fue determinar su papel en la negativización bacteriológica al segundo mes de tratamiento, la metodología aplicada fue un estudio retrospectivo que incluyó todos los casos de TBp sin tratamiento previo anti-TB diagnosticados consecutivamente por baciloscopia positiva de esputo en el Hospital Sayago desde enero de 2000 hasta diciembre de 2010. El resultado evidenció que el riesgo de persistencia de la baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento era mayor en los pacientes diabéticos (DM), con alta carga de baciloscopia al momento del diagnóstico y cavidades en la imagen radiológica. El análisis multivariado de regresión logística mostró que sólo la alta positividad en la baciloscopia de diagnóstico (+++ o ++) y la DM estaban asociadas independientemente a la demora en la conversión de la baciloscopia. El análisis de regresión logística multivariado mostró que las personas con DM o cavidades al momento del diagnóstico presentaban mayor riesgo de demora en la conversión del cultivo (13).

Tisalema, L. En su investigación: "Tuberculosis y Diabetes Mellitus ", su objetivo fue establecer un diagnóstico de Tuberculosis teniendo en cuenta la forma en que influye la Diabetes Mellitus tipo II, para poder brindar un adecuado manejo.

Su metodología descriptiva, sobre el análisis del caso clínico presentado, concluye que el uso de insulina en pacientes con el binomio Diabetes Mellitus y Tuberculosis es el tratamiento de elección, pero necesita un adecuado seguimiento hasta reajustar correctamente las dosis. Además, que el uso de piridoxina en pacientes con diabetes mellitus y tuberculosis disminuye el riesgo de polineuritis., así también plantea establecer nuevas directrices o protocolos en cuanto al manejo de los pacientes portadores de esta comorbilidad, de manera que se incluyan todas las variables posibles (14).

Álvarez, T. En su investigación: Tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus. Presentación de dos casos de la Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba, el objetivo fue exponer las características clínicas y resultados de los exámenes de los pacientes con comorbilidad. La metodología fue descriptiva. En los resultados se encontró una relación importante entre ambas enfermedades, siendo la diabetes mellitus un factor de riesgo para la tuberculosis pulmonar. Ambos pacientes presentaban, en sentido general, síntomas similares y el tiempo de evolución fue aproximadamente el mismo. Las características radiológicas fueron diferentes en ambos casos y no características de la enfermedad, lo que quizás contribuyó a la demora del diagnóstico. También se plantea que la diabetes altera la respuesta al tratamiento antituberculoso, debido a una disminución de los niveles del antibiótico en la sangre; por ejemplo, en el caso del antibiótico rifampicina, se ha observado una disminución de 53% en su concentración habitual en los pacientes con el binomio TB-DM. Este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia (15).

Van Crevel, R. En su artículo: Manejo clínico de la tuberculosis y la diabetes combinadas. Su objetivo fue discutir algunos de los desafíos y consideraciones relacionadas con el tratamiento combinado de la tuberculosis y DM, proporcionando recomendaciones prácticas donde sea posible. Su metodología es descriptiva. Refiere que el manejo de la DM durante el tratamiento antituberculoso, está destinado a mejorar los resultados del tratamiento de la tuberculosis y reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la DM, este consiste en el control de la glucemia y medidas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. La metformina, el fármaco hipoglucemiante de elección para los pacientes con tuberculosis, no tiene una interacción significativa

con la rifampicina (RMP) y puede reducir la mortalidad por tuberculosis. La insulina es eficaz para la hiperglucemia grave, pero tiene varias desventajas que limitan su uso en pacientes con tuberculosis. Con respecto al tratamiento antituberculoso, la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay DM. Con respecto a la prestación de servicios, el tratamiento combinado probablemente debería administrarse, supervisarse y controlarse tanto como sea posible en una clínica de tuberculosis (16).

2.1.2. Nacional

Novoa, M. En su investigación: Factores asociados a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el período enero 2010 - junio 2016". El objetivo fue determinar los factores asociados a la comorbilidad DM-TBC en pacientes atendidos en el consultorio de endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el período enero 2010 - junio 2016. La metodología es tipo Observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles. Formado por 270 pacientes mayores de 15 años, de los cuales 90 pacientes con diagnóstico de diabetes Mellitus y tuberculosis que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para el estudio constituyeron parte de los casos y 180 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus formaron parte de los controles seleccionados para mantener una relación de 2 a 1 con los casos. Se tuvo como resultados que los factores asociados o de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar la comorbilidad DM-TBC fueron el IMC como el más importante, el sexo que estuvo más asociado fue el masculino, también se encontraron asociación con la edad ≥ 35 años (17).

Arnold, Y. En su investigación: Diabetes Mellitus y Tuberculosis. Sus objetivos fueron: Actualizar acerca del tema, a la comunidad científica de endocrinólogos y realizar un bosquejo cronológico del desarrollo de la convergencia de la Diabetes Mellitus y la Tuberculosis en el mundo, así como tratar aspectos clínicos epidemiológicos de interés en la interacción estudiada. Su

metodología fue descriptiva. Refiere que el riesgo de sufrir TB activa en personas con DM tipo 2 es varias veces mayor al de otras condiciones que son consideradas como determinantes mayores de la incidencia. En cuanto al patrón radiológico en los afectados por TB/DM, las localizaciones más frecuentes es en las bases pulmonares, con una mayor tendencia a la abcedación. La farmacoresistencia a los fármacos anti-TB es frecuente en personas con DM. Existe una relación entre hiperglucemia y la mayor susceptibilidad a la infección por TB. La mortalidad de estas oscila entre un 4 y un 8% (2).

Instituto Nacional de Salud, en su estudio: Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis. Su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados con políticas de cobertura de los tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis. Su metodología fue realizar una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE y EMBASE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Teniéndose como resultados que no se encontraron estudios que evaluaran comparativamente tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales. Adicionalmente se incluyeron dos Guías de Práctica Clínica. En el año 2018 The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) publicó una guía para el manejo de DM-TB donde menciona el uso de ADO, así como insulina para el manejo de diabetes en TB, sin recomendar una tecnología por sobre otra. La GPC para prevención, tratamiento y diagnóstico de tuberculosis publicada por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador en 2018 recomienda terapias basadas en insulina para el control de la DM al diagnóstico (Evidencia basada en comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas). Se identificaron cuatro revisiones narrativas que tienen como objetivo guiar a la práctica clínica. Sin embargo, no se pueden considerar GPC por sí mismas. Dos documentos (R. van Crevel 2018 y Rusalmi 2010) consideran el uso de insulina y ADO indiferenciadamente. Sin embargo, las revisiones de Riza et al. 2014 y Niazi et al 2012 abordan la posibilidad de insulina como primera línea sin embargo no presentan evidencia robusta al respecto (18).

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Tuberculosis y Diabetes Mellitus

La tuberculosis en nuestro país es un problema de salud pública que debe interesar a toda la sociedad y al Estado. Siguiendo la definición de Winslow la salud pública es el arte y la ciencia de prevenir las dolencias y discapacidades, prolongar la vida y fomentar la salud y la eficiencia física y mental, por medio del esfuerzo organizado de la comunidad para el saneamiento del ambiente, el control de las enfermedades, la educación de los individuos, la organización de los servicios médicos para el diagnóstico temprano y el tratamiento preventivo de las enfermedades, y el desarrollo de un mecanismo social que asegure a cada uno un nivel de vida adecuado para la conservación de la salud, organizando estos beneficios de tal modo que cada ciudadano se encuentre en condiciones de gozar de su derecho natural a la salud y a la longevidad (19).

En la región Ucayali el tiempo de demora en la curación del paciente con tuberculosis pulmonar sensible con comorbilidad de diabetes mellitus tipo II es cada vez más frecuente, desde la demora en la negativización de la carga bacilar hasta la mejoría clínica. El manejo de la diabetes mellitus conjunto con la tuberculosis pulmonar sensible es uno de los objetivos de este estudio, así como proponer un esquema terapéutico individual para este tipo de pacientes.

Otros puntos a tener en cuenta en la descompensación diabética, es el mal manejo de la misma desde la hiperglicemia propiamente dicha, el uso inadecuado de hipoglucemiantes orales en este esquema, como la irregularidad en el tratamiento de la diabetes y la dieta inadecuada que le brindamos al ofrecer canastas de alimentos llenas de carbohidratos., todo ello contribuiría a mantener elevado los niveles de glucosa en el momento del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible lo cual prolongaría el tiempo de tratamiento.

A nivel de nuestra jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando nos viene preocupando según los últimos análisis como viene incrementándose los casos de tuberculosis pulmonar sensible con comorbilidad de diabetes mellitus y la prolongación del tratamiento como la demora en la negativización de la carga bacilar en estos pacientes. Es por ello que es importante la intervención de este estudio para mejorar el manejo en simultaneo de ambas patologías de estos pacientes.

Tuberculosis un problema y una preocupación

La tuberculosis es un problema de salud pública por lo tanto la población en general es susceptible de contraerla, más aún si consideramos la relación con la diabetes mellitus la cual genera una susceptibilidad más amplia a la tuberculosis. La prolongación del tiempo de tratamiento, así como la demora en la negativización de su carga bacilar son dos consecuencias que se relacionan con la descompensación diabética.

La aparición de mayor cantidad de casos de comorbilidad empeora la situación, tanto en costo de los tratamientos, tiempo y calidad de vida de los pacientes, los porcentajes de curación disminuyen y el peligro de contagio a otras personas es muy alto.

Esta situación es sumamente preocupante ya que involucra a toda la población sin distinción de ningún tipo: condición social, raza, sexo, edad, etc. Por lo tanto, es necesario investigar sobre la relación entre la diabetes mellitus descompensada y la tuberculosis pulmonar sensible y elaborar estrategias de manejo simultáneo de los casos como la principal medida de lucha contra la tuberculosis.

Diabetes Mellitus y tuberculosis

La Diabetes Mellitus tipo II (DM2) y la tuberculosis (TBC) suelen presentarse juntas y complicarse mutuamente en muchos niveles. (20) Esta asociación comenzó a recibir atención y ser descrita a mitad del siglo XX, sin embargo, aún no se comprende totalmente. Existen dos hipótesis una de ellas es que la DM aumenta la susceptibilidad de desarrollar tuberculosis por alteración en el sistema inmune y la TBC aumenta la posibilidad de desarrollar DM debido a la hiperglicemia dada por la infección y por el tratamiento antituberculosis (21). El 2011 la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares puso en marcha el Marco de Colaboración para la Atención y el Control de la Tuberculosis y la Diabetes, para fomentar la investigación en colaboración e implementar el rastreo bidireccional de rutina de las dos enfermedades (20). El 2014, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la nueva Estrategia de la OMS contra la TBC, destacando la importancia de abordar la diabetes y otros factores de riesgo y comorbilidades de la tuberculosis para alcanzar sus metas. En el mismo año, la

Fundación Mundial de la Diabetes "2014 Call to Action" formuló recomendaciones para la adopción de medidas prácticas en torno a la aplicación de políticas, programas, asistencia financiera y técnica, prestación de servicios de salud y promoción (22).

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico de etiología multifactorial; se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas como consecuencia de anomalías de la secreción o del efecto de la insulina. (23) Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) que se da por la destrucción de las células beta (β) del páncreas, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. La etiología es generalmente autoinmune y en algunos casos idiopático. La segunda es la diabetes mellitus tipo II la cual es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y mayor producción de glucosa. La DM tipo II es precedida por un período de homeostasis anormal de la glucosa clasificada como intolerancia a la glucosa en ayuno o intolerancia a la glucosa. (24) Es el tipo más frecuente y supone alrededor de 90% - 95% de los diabéticos. Suele aparecer de forma solapada e insidiosa. La diabetes mellitus gestacional, se caracteriza por hiperglucemia que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional corren mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto, y de padecer DM-2 en el futuro.(23) Y por último hay otros tipos específicos de diabetes dado por defectos genéticos en la función de la célula beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística), endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing), cromosopatías (síndrome de Down, síndrome de Turner) o inducidas farmacológica o químicamente (como ocurre en el tratamiento del VIH/sida glucocorticoides, pentamidina, diazóxido o tras trasplante de órganos) (23).

En la DM, la glucemia se eleva a valores anormales alcanzando concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando daño a nivel del tejido nervioso (neuropatías), la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y prácticamente en el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla.(25) A pesar de que la DM tipo II es la más frecuente y la que está más

asociado a la TBC, lo que explica el mayor número de pacientes con DM tipo II en comparación con DM tipo I, pero esta última son más propensas a desarrollar TBC (26).

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa bacteriana crónica transmisible, causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch), una bacteria aerobia fina, no esporógena, bacilo delgado, ligeramente curvado que mide de 0.5 a 3 micrones de longitud. Suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido, por lo cual son conocidos como bacilos ácido resistentes, dada por la pared celular con gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados y de otros lípidos. Suele afectar pulmones y hasta en 33% de los casos hay afectación de otros órganos. (27).

El mecanismo de transmisión es por medio de las gotitas de pflugel que al toser, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol; las gotas <5 a 10 μ m de diámetro pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas, alcanzan a depositarse en los alveolos pulmonares llevando una carga entre 1 a 5 bacilos por microgota; las más grandes debido a su peso precipitan o impactan en la vía respiratoria superior, por tanto, no son contagiosas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3000 gotitas contagiosas. Las demás vías de contagio del bacilo tuberculoso como la piel o la placenta, son raras y no tienen significación epidemiológica. “La tuberculosis extrapulmonar, con excepción de la laríngea, no se considera transmisible”. Estos pacientes suelen padecer una TB pulmonar cavitaria, o una TBC laríngea (con menos frecuencia) y eliminan esputos que contienen 10⁵ a 10⁷ AFB/ml. Los individuos con resultado negativo del frotis de esputo y resultado positivo del cultivo son menos infectantes, aunque de ellos haya provenido incluso 20% del contagio (27)(28).

Fisiopatología de la interacción Diabetes Mellitus y tuberculosis: Respuesta inmune en el desarrollo de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus

La diabetes conduce a mayor susceptibilidad de enfermar por la *Mycobacterium tuberculosis* a través de múltiples mecanismos. Los mecanismos incluyen los directamente relacionados con la hiperglucemia y la insulinoopenia

celular, así como los efectos indirectos sobre la función de los macrófagos y los linfocitos, lo que lleva a la disminución de la capacidad de contener el organismo. Las células efectoras más importantes para la contención de la tuberculosis son fagocitos (macrófagos alveolares y sus monocitosprecursores) y linfocitos. Se sugiere que la DM deprime la respuesta inmune aumentando el riesgo de infecciones de las vías respiratorias inferiores porque afecta la quimiotaxis, la fagocitosis y activación y la presentación del antígeno por los fagocitos en respuesta a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y que afecta la función de las células T y la proliferación facilitando la infección y la progresión a la enfermedad sintomática. Cuyo defecto no mejora con la insulina (29)(30)(31).

Se han documentado diversos defectos principalmente en los mecanismos del sistema inmune innato en los pacientes con DM. (32) Uno de ellos es el sistema del complemento que son proteínas de suero y superficie, y componente fundamental responsable de la inmunidad humoral que actúa en contra de diversos microorganismos cuyas funciones son promover la opsonización y fagocitosis de microorganismos a través de los macrófagos y neutrófilos e inducir la lisis de estos microorganismos. Además, proporcionan la segunda señal para activar los linfocitos B y la producción de anticuerpos. Algunos estudios han detectado una deficiencia del componente C4 en la DM, sin embargo, esta reducción de C4 está probablemente asociada con la disfunción polimorfonuclear y la respuesta reducida de citoquinas. (30) La diabetes puede afectar negativamente a la producción, función y proliferación de células T del interferón γ y factor de crecimiento. El interferón γ potencia la actividad de muerte intracelular dependiente del óxido nítrico de los macrófagos, pero, esta producción de interferón- γ se deteriora bastante en condiciones de glucosa alta. (29).

Con respecto a la respuesta inmune adaptativa en DM, se conoce que la producción de anticuerpos es normal. Sin embargo, La glicación de la inmunoglobulina ocurre en los pacientes con diabetes en proporción con el aumento de la HbA1c, y esto puede perjudicar la función biológica de los anticuerpos (30).

La respuesta inmune celular juega un papel importante en la protección contra *M. tuberculosis*, se ha descrito exhaustivamente el papel de los macrófagos y linfocitos CD4+ y CD8+ en dicha protección: los macrófagos son

los responsables de la fagocitosis y muerte de *M. tuberculosis* mediante mecanismos como la producción de óxido nítrico (NO) y enzimas lisosomales, mientras que los linfocitos CD4+ y CD8+ cuya relación está alterada en DM, ejercen actividad bactericida mediante la producción de perforinas, granzimas y granulinas y la producción de citosinas como IFN γ , IL-6 y TNF α que activan las funciones de los macrófagos. El ambiente hiperglucémico también bloquea la función antimicrobiana al inhibir la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), aumentando la apoptosis de los leucocitos polimorfonucleares, reduciendo la trans migración de leucocitos polimorfonucleares a través del endotelio. En lo que respecta a los linfocitos mononucleares, algunos estudios habían demostrado que cuando la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es <8,0%, la función proliferativa de los linfocitos T CD4 y su respuesta a los antígenos no se ve afectada (30).

Una mejora en el control de la glucosa para los pacientes con DM puede revertir el defecto de la función inmune y reducir la susceptibilidad a las infecciones. Considerando que el deterioro del metabolismo de la glucosa probablemente precedió a la tuberculosis en pacientes y no al revés, por lo cual es importante la detección de pacientes tuberculosos para la diabetes (29).

Aspectos genéticos en el desarrollo de tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus

Hasta la fecha, aunque no se puede atribuir una clara asociación con genes específicos o funciones genéticas, se ha sugerido que el locus 11p13 situado justo debajo del gen del tumor-1 de Wilms (un gen que regula el receptor de la vitamina D y las vías de IL10) podría estar implicado en la patogénesis de la tuberculosis y la DM. Otros dos genes, HK2 y CD28, parecen estar involucrados (33).

Factores de riesgo y medio ambiente en pacientes con Diabetes Mellitus y tuberculosis

El aumento de la incidencia de TBC en las personas con DM parece ser multifactorial. Aunque la diabetes es un factor de riesgo reconocido para la tuberculosis como se reporta en un estudio realizado por Restrepo et al donde los pacientes con diabetes habían sido conscientes de tener diabetes por aproximadamente 8 años en promedio antes de su diagnóstico de tuberculosis, y

eran más propensos a reportar comorbilidades clásicamente asociadas con la diabetes que los pacientes sin diabetes, lo cual sugieren que la TBC se desarrolló en pacientes que ya tenían diabetes, sin embargo la tuberculosis también induce una hiperglucemia transitoria que se clasificaría como "diabetes" (34).

La obesidad y la DM, pueden estar implicadas en este aumento de la susceptibilidad a la tuberculosis. Pero también la desnutrición y la inactividad física conducen a los pacientes con TBC estimular la adrenalina, el glucagón y el cortisol al mismo tiempo, lo que aumenta los niveles de glucosa. Evidencia respaldada por estudios en los que después del tratamiento de la TB, la DM o la tolerancia alterada a la glucosa mejoraron (31).

Factores de riesgo para tuberculosis

Existen diferentes factores relacionados uno de ellos es con el caso índice, es decir la carga bacilar en el esputo, el hogar o los contactos durante el trabajo, de hecho, más del 90% de los que tienes contacto con *Mycobacterium tuberculosis* permanecen asintomáticos y tienen una infección latente, con el riesgo de una posible reactivación. También están los factores socioeconómicos y de comportamiento, por ejemplo, se ha reportado que la mortalidad por TBC es nueve veces mayor en los fumadores que en los no fumadores y del mismo modo, el abuso del alcohol es un factor de riesgo bien conocido para la tuberculosis, también es un factor la contaminación del aire en interiores. Existen también factores relacionados con el individuo y uno de los más importantes es la inmunosupresión que abarca enfermedades como infecciones virales, sobre todo VIH, silicosis, enfermedades malignas de órganos linfáticos, insuficiencia renal, uso prolongado de corticoides o medicamentos inmunosupresores, desnutrición, edad temprana, diabetes, trabajadores sanitarios, población carcelaria); factores étnicos; y problemas del sistema de salud (28)(31).

Factores de riesgo para diabetes mellitus

Las diferencias étnicas, culturales, religiosas, de género y socioeconómicas afectan el acceso a la atención médica y el riesgo de diabetes y sus complicaciones. Se considera mayor riesgo a personas mayores de 45 años, la prevalencia de DM-2 es directamente proporcional al incremento de la edad cronológica (23).

La DM tipo 2 se desarrolla más frecuentemente en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa, en individuos con hipertensión o dislipidemia y en ciertos grupos raciales / étnicos (afroamericanos, nativos americanos, hispanos / latinos y asiáticos americanos) (35).

Existen múltiples factores como los ocupacionales las cuales generen sedentarismo, es decir menos de 150 minutos por semana de moderada intensidad o nula actividad física, mala nutrición o consumo de alimentos con alto índice glucémico y alto valor calórico, o estrés, existen estudios donde refieren existiría un incremento del 30% de riesgo de desarrollar diabetes en las personas de un estrato socioeconómico bajo que trabajan de 55 horas a más por semana, en comparación con los que trabajan de 35 a 40 horas por semana, así como individuos con bajo nivel educativo. También la exposición al humo del tabaco aumenta el riesgo de diabetes en ese bebé al llegar a la adultez, al igual que con menores consumos de alcohol producen daños bioquímicos en la célula pancreática (23).

Existen también factores hereditarios, principalmente en aquellos de primer grado de consanguinidad. Otros factores relacionados a la persona como el síndrome metabólico que incrementa de 3 a 5 veces riesgo de DM, el sobrepeso y obesidad, el MINSA considera un IMC mayor o igual a 25 kg/m² en adultos, aunque algunos recientes estudios han recomendado reducir el punto de corte del IMC para las pruebas de los americanos - asiáticos a 23 kg/m² (26); también se considera a un perímetro abdominal \geq 88cm en la mujer y 102cm en el hombre, según los criterios del III Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EE. UU. (NCEP/ATP III). Dislipidemias como la hipertrigliceridemia ($>$ 250 mg/dl en adultos) y de niveles bajos de colesterol HDL ($<$ 35 mg/dl) están asociados a insulino resistencia.

Todos estos factores se pueden combinar y/o sumar entre ambas patologías aumentando así el riesgo de padecer dicha comorbilidad de forma bidireccional.

Características clínicas de Diabetes Mellitus – tuberculosis

El cuadro clínico de los pacientes con la coexistencia de DM-TBC suele ser más severo por factores de inmunosupresión, farmacocinética de los

medicamentos diferentes y otras comorbilidades asociadas como hipertensión u obesidad (21). Por ejemplo, en el estudio realizado por Restrepo BI et al, se observó que los pacientes con TBC-DM² presentaron mayor severidad en los síntomas como tos, hemoptisis; además los síntomas generalmente son fiebre alta y escalofríos (34). Los pacientes diabéticos mal controlados son aún más propensos de desarrollar la forma grave de TBC pulmonar (37). Sin embargo, existen estudios como el realizado por Park et al, en la cual mencionan que no hubo diferencias en los síntomas clínicos entre diabéticos y no diabéticos, independientemente del estado de control de la diabetes (38).

En caso de la DM el cuadro clínico también tiene peor presentación, con más síntomas y se debe tener en cuenta que el cuadro clínico de la diabetes mellitus depende de la etapa en la que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico pudiendo ser asintomático, la cual es frecuente en una duración variable de 4 a 13 años, y sintomáticos que pueden ser clásicas o pueden variar según las complicaciones que presenta la persona. Ciertos síntomas, como letargo, fatiga, pérdida de peso, fiebre y pérdida del apetito, son comunes en ambas enfermedades; por lo tanto, en presencia de estos síntomas en los pacientes con DM, el médico puede sugerir un cribado de la TBC, especialmente para los pacientes con DM que experimentan empeoramiento de los niveles de glucosa. En cuanto a la duración de la DM antes de la presentación del paciente con infección de TBC encontraron que los pacientes con dicha comorbilidad habían tenido DM durante al menos 10 años (39).

La TBC pulmonar es la presentación anatómica más común en la infección por DM / TBC, sin embargo, en un estudio de Arabia Saudita sugirió que la enfermedad ósea era más frecuente en DM / TBC en comparación con la TBC no diabética. Al igual que en Turquía destacaron la presentación de espondilitis y enfermedad ósea en pacientes con DM / TBC. A medida que el sistema inmunitario se vuelve más comprometido, la formación de granulomas disminuye y el patrón de TBC se desplaza de la enfermedad pulmonar típica de baciloscopia positiva, cavitaria, de lóbulo superior a la enfermedad atípica de baciloscopia negativa, infiltrativa, de lóbulo inferior pulmonar o de enfermedad extrapulmonar diseminada (40).

El riesgo de muerte en estos pacientes con TBC-DM es mayor que si solo sufren una enfermedad, al igual que el riesgo de recaída (21). Además, existen indicadores de que los pacientes DM-TBC tienen infecciones más graves al

momento del diagnóstico como son mayor recuento de leucocitos, manifestaciones más severas de radiografía de tórax, mayor proporción de lesiones cavitarias, frotis positivo de esputo y cargas micobacterianas más pesadas (41).

Detección y diagnóstico

El diagnóstico de estas patologías es sin dudar de forma separa sin embargo la OMS y múltiples estudios demuestran que este también, debe llevarse a cabo en forma bidireccional.

a) Detección de tuberculosis en pacientes diabéticos

Se debe ofrecer la detección de tuberculosis a todos aquellos pacientes con DM que necesitan aumentar su dosis habitual de insulina, están mal controlados ($HbA1c > 7.0\%$), o tienen una pérdida de peso del 10% y tos persistente, incluyendo radiografía de tórax y una prueba de tuberculina. La OMS recomienda la detección de la tuberculosis en grupos de riesgo, como las personas que viven en zonas de alta prevalencia, las personas que recibieron tratamiento para la tuberculosis, los presos y el personal penitenciario, los inmigrantes de alta prevalencia de TB y los trabajadores sanitarios. También están en alto riesgo de tuberculosis los contactos cercanos de pacientes con tuberculosis activa conocida o sospechosa, pacientes seropositivos, toxicómanos, residentes y empleados de contextos congregados de alto riesgo, así como infantes, niños y adolescentes expuestos a adultos en categorías de alto riesgo (42).

b) Diagnóstico de la tuberculosis latente

El método diagnóstico utilizado en tuberculosis latente, es decir cuya enfermedad no está activa es la Prueba de Tuberculina, patología que debe ser diagnosticada por el médico tratante. El resultado es positivo si la induración es 10 mm o más para la población en general. Sin embargo, se considera 5 mm o más en pacientes con inmunodeficiencias (VIH/SIDA, desnutridos, corticoterapia prolongada, tratamiento antineoplásico, entre otros) (31).

En la Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis del Ministerio de Salud esta descrito los métodos

diagnósticos usados en el país; lo cual debe iniciarse con la CAPTACIÓN, es decir detectar sintomáticos respiratorios (SR) que son personas que presentan tos y flema por 15 días o más. posteriormente el diagnóstico de TB es esencialmente radiológico, bacteriológico e inmunológico, y el cultivo siguiendo el patrón de oro para la confirmación de TB en el laboratorio (31).

c) Diagnóstico clínico-radiológico de la tuberculosis en pacientes diabéticos

El diagnóstico clínico de la tuberculosis pulmonar debe centrarse en el estudio de los pacientes con síntomas respiratorios como son la tos, expectoración, dolor torácico, disnea asociados a síntomas generales. Los síntomas de tuberculosis extrapulmonar dependen del órgano afectado. (43) Sin embargo, según muchos estudios en caso de DM-TBC la presentación clínica suele ser más severa y apariencias radiológicas más atípicas en cuanto a su patrón y distribución, es decir que se localizan más en el lóbulo inferior o tienen presentación en múltiples lóbulos y afectación difusa (39); clínicamente, esto es importante porque la tuberculosis del lóbulo inferior puede ser diagnosticada erróneamente como neumonía adquirida en la comunidad o cáncer (29).

d) Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis

- **Baciloscopia directa:** La muestra de esputo y de otras muestras extrapulmonares es procesada por el método de Ziehl - Neelsen, siguiendo el protocolo del INS (31).
- **Cultivo de micobacterias:** El cultivo tiene tres indicaciones importantes la primera es la diagnóstica, es decir en cuando tenemos muestras de SR con baciloscopia negativa y radiografía de tórax anormal, aquellas muestras paucibacilar, y muestras clínicas valiosas, es decir biopsia, tejidos y fluidos que sean sospecha de tuberculosis extrapulmonar, la segunda es para el control del tratamiento en caso de muestras de pacientes con persistencia de baciloscopia positiva después del segundo mes de tratamiento con medicamentos de primera línea y muestras mensuales de todos los pacientes en tratamiento por TBC resistente a medicamentos (MDR, XDR y otras TBC resistencias). Y por último se utiliza para realizar pruebas de sensibilidad indirecta en muestras pulmonares o extrapulmonares. En nuestro país existen varios métodos

aceptados para el aislamiento de micobacterias como son los cultivos en medios sólidos Löwenstein – Jensen, Ogawa y agar 7H10; los sistemas automatizados en medio líquido MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) y la prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility) (43).

e) Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar

Se realiza en muestras de tejido o fluido extrapulmonar las cuales deben ser sometidos a baciloscopia, cultivos, prueba de sensibilidad a partir de cultivos positivos y si está disponible pruebas moleculares y tipificación (43).

f) Diagnóstico de la resistencia a medicamentos antituberculosis

Para mejorar el diagnóstico, la OMS ha recomendado el uso de Gene Xpert MTB/RIF en todos los entornos, especialmente en los establecimientos de bajos ingresos. Es una prueba automatizada de amplificación de ácidos nucleicos que puede identificar simultáneamente la resistencia a *M. tuberculosis* y rifampicina, ayudando así en estrategias de tratamiento (31).

- **Prueba MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility):** Es una prueba fenotípica de tamizaje directa a partir de muestras de esputo con baciloscopia positiva o negativa, indicada antes o durante el tratamiento anti tuberculosis. Diagnostica de manera simultánea tuberculosis y la resistencia a isoniazida y rifampicina. Los resultados se obtienen en promedio entre 7 a 14 días desde el inicio de la prueba (43).
- **Prueba Nitrato Reductasa (Griess):** Es una prueba fenotípica de tamizaje directa que se realiza a partir de muestras de esputo con baciloscopia positiva (una cruz o más). Detecta resistencia a isoniazida y rifampicina. Los resultados se obtienen entre 14 a 28 días desde el inicio de la prueba (43).
- **Sistema automatizado en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube):** Es una prueba fenotípica de diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar a partir de muestras de esputo, aspirados bronquiales, aspirado gástrico, líquidos corporales a excepción de sangre y orina, y de tuberculosis resistente a medicamentos de primera

línea (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) en casos de menores de 15 años, en trabajadores y estudiantes de salud, coinfectadas con VIH-SIDA, aquellos con otras comorbilidades como es la diabetes, cáncer, insuficiencia hepática, etc. Y por último en TBC en el sistema nerviosos central y otras muestras extrapulmonares. El resultado se obtiene entre 4 a 12 días desde que el cultivo es informado como positivo (43).

- **Prueba molecular de sondas de ADN:** Es una prueba molecular directa e indirecta, que detecta mutaciones asociadas a la resistencia a isoniacida y rifampicina, a partir de una muestra de esputo con baciloscopia positiva o cultivos de micobacterias positivos. Además de identificar el complejo *M. tuberculosis*. Los resultados están disponibles en 72 horas desde la recepción de la muestra en el laboratorio. No se debe usar esta prueba para monitorear la respuesta al tratamiento anti tuberculosis ya que puede detectar ADN de bacilos muertos por un tratamiento efectivo. La prueba molecular de sondas de ADN para medicamentos de segunda línea está indicada para identificar TBC XDR en casos de TBC MDR multi-tratados, fracasos a esquemas con medicamentos de segunda línea y en contactos de casos de TBC XDR (43).
- **Diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con tuberculosis:** El marco de colaboración de la OMS para la TBC y la DM recomienda el cribado bidireccional de la DM en todos los pacientes con TBC y viceversa. Los pacientes con TBC deben ser examinados para detectar síntomas de diabetes, a saber, polidipsia, poliuria y pérdida de peso. Otros síntomas pueden incluir visión borrosa, debilidad corporal y letargo y mala cicatrización de heridas.

Criterios de diagnóstico – ADA 2016:

- Glucosa en ayunas en plasma venoso (GPA).
- Glucosa post prandial en plasma/suero venoso (PG): niveles de glucosa en sangre a las dos horas de la ingesta de un alimento (23).
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG): Es la determinación de la glicemia en plasma venoso a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa anhidra en adultos. Numerosos estudios han confirmado que, en comparación con los puntos de corte de GPA y A1C, el valor de PG de 2

horas diagnóstica más personas con diabetes (44).

- Hemoglobina glucosilada (HbA1c): HbA1c, también llamada A1C, es una medida de la cantidad de glucosa unida a la hemoglobina (Hb) en los glóbulos rojos.

Cuanto más altos sean los niveles de glucosa durante los 2-3 meses anteriores, mayor será la concentración de A1C. La prueba de A1C se utiliza para controlar los niveles de glucosa de los pacientes que han sido diagnosticados con diabetes. Debe tenerse en cuenta que la prueba se altera en aquellas condiciones que disminuyen la vida media del eritrocito como son las hemólisis, uremia, embarazo, anemia ferropénica, portadores de hemoglobinopatías congénitas y aquellos que hayan recibido transfusiones recientes. El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indica que un punto de corte de A1C $\geq 6.5\%$ detecta un tercio más de pacientes con diabetes sin diagnosticar que una prueba de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl. Es importante tomar en cuenta la edad, raza/étnica y la presencia de anemia o de alguna hemoglobinopatía cuando se usa la A1C para diagnosticar diabetes (45).

Glucosa capilar: no se utiliza con fines diagnósticos, pero sí como seguimiento y monitoreo. Se utiliza un glucómetro el cual debe estar bien calibrado, las tiras reactivas conservadas.

Criterios de diagnóstico - MINSA PERÚ

- Glucemia en ayunas en plasma venoso ≥ 126 mg/dl en dos oportunidades. El ayuno definido como período sin ingesta calórica de por lo menos 8 horas y la persona puede estar asintomática. Entre cada toma de glucosa no debe pasar más de 72 horas.
- Glucemia casual medida en plasma venoso ≥ 200 mg/dl asociado a síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso) o crisis hiperglucémica. Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.
- Glucemia medida en plasma venoso ≥ 200 mg/dl dos horas después de una carga oral de 75 gr de glucosa anhidra (23).

Tamizaje de Diabetes Mellitus en personas con tuberculosis

Según La Norma Técnica de Tuberculosis en el Perú el tamizaje debe realizarse a toda persona con diagnóstico de TBC utilizando prueba de glicemia

en ayunas, ya que es de más fácil acceso y está cubierta por el programa nacional, sin embargo, este no es de fácil cumplimiento ya que los pacientes deben estar en ayunas para dicha prueba (21).

Cuadro recogido de American Diabetes Association.

Classification and diagnosis of diabetes (44).

Criterios diagnósticos para Prediabetes ADA 2020	
Glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dL	○
Glucosa plasmática de 140 a 199 mg/dL durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con 75 g de glucosa disuelta en agua.	○
Hemoglobina glucosilada (A1C) de 5.7 a 6.4%.	

Tratamiento de Diabetes Mellitus y tuberculosis

La OMS recomienda que los pacientes con enfermedades duales deben ser atendidos por los programas respectivos, en un enfoque integrado de gestión en prevención, detección, manejo y reducción de la carga de la enfermedad (31).

En general, los pacientes con TBC y DM no se tratan de manera diferente a los pacientes con TBC única. Es decir, deben recibir el tratamiento estándar dispuesta en la Norma Técnica de Salud contra la tuberculosis lo que se describe continuación:

a) Esquema para TBC sensible

Las indicaciones son para aquellos pacientes sin infección de VIH con TBC pulmonar con frotis positivo o negativo, aquellas TBC extrapulmonar a excepción de los con compromiso miliar, del SNC y osteoarticular, y pacientes nuevos o antes tratados que hayan sufrido recaídas o seas abandonos recuperados (43).

MEDICAMENTO	FASE INICIAL 50 RHZE de lunes a sábado 2 MESES	FASE DE CONTINUACIÓN 40 R3H3 lunes, miércoles y viernes se inicia 3 días después de concluida la fase inicial 4 MESES
R/H Rifampicina/ Isoniacida	 600 / 300 mg / día	
R Rifampicina		 600 mg / día
H Isoniacida		 900 mg / día
Z Pirazinamida	 1500 mg / día	
E Etambutol	 1200 mg / día	

b) Esquema para TBC extrapulmonar con compromiso del SNC, miliar u osteoarticular

En este caso el tratamiento tiene una duración de 1 año con 2 fases, la primera de 2 meses con HRZE diario por 50 dosis y la segunda fase de 10 meses con HR diario de 250 dosis. Las dosis de estos medicamentos son las mismas que para TBC sensible para ≥ 15 años; la Isoniacida y Rifampicina son las mismas en primera y segunda fase. En los casos de meningitis, pericarditis y formas miliares deben iniciarse también concorticoterapia sistémica a dosis de 1 – 1.5 mg/kg/día de prednisona por 2 a 4 semanas y se va disminuyendo el 30% de la dosis por semana hasta su suspensión (43).

c) Esquema para pacientes con TBC - VIH/SIDA

Está indicado en pacientes con VIH y TBC pulmonar frotis positivo o negativo, o TBC extrapulmonar sin compromiso del SNC ni osteoarticular y en pacientes VIH nuevos o antes tratados con recaídas o abandonos recuperados.

El esquema debe administrarse durante 9 meses: 50 dosis diarias en la primera fase (de lunes a sábado) con HREZ y 175 dosis diarias en la segunda fase, (de lunes a sábado) con HR. Debe garantizarse el cumplimiento de las 225 dosis programadas (43).

d) Esquema para TBC resistente

Los medicamentos anti-TBC se clasifican en grupos según su eficacia propiedades y evaluación clínica de su efectividad anti tuberculosis.

Grupo	Medicamentos
Grupo 1: Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z), rifabulina (Rfb), estreptomidina (S).
Grupo 2: Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm).
Grupo 3: Fluoroquinolonas	levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx)
Grupo 4: Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	etonamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS)
Grupo 5: Agentes con evidencia limitada	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/ clavulánico (Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem, cilastatina (Ipm/Cln), dosis altas de isoniacida, claritromicina (Clr), tioridazina (Tio)

El esquema de tratamiento inicial debe ser ratificado o modificado dentro de los 30 días calendario de haberse iniciado, de acuerdo a los resultados de la Prueba de Sensibilidad rápida a isoniazida y rifampicina.

Se sabe que la rifampicina es la piedra angular del tratamiento de la tuberculosis. Su acción es dependiente de la concentración y la dosis recomendada que es 10 mg/kg de peso corporal, o 450 mg/día para < 50 kg y 600 mg/día para los > 50 kg, dosis que debe considerarse en los pacientes diabéticos ya que son más pesados y ganan aún más peso durante el tratamiento de la TBC, y existe correlaciones negativas entre el peso corporal y las concentraciones plasmáticas de rifampicina e isoniazida, por lo que el ajuste de la dosis del fármaco, especialmente en la última fase del tratamiento, parece muy relevante para los pacientes con diabetes (46). Además, podría ser necesario aumentar la duración del tratamiento (31).

e) Manejo de la diabetes mellitus en pacientes con tuberculosis

Aún existe incertidumbre sobre las estrategias óptimas de tratamiento de DM en pacientes con TBC (31). Actualmente existen muchos antidiabéticos disponibles y dentro de los más importantes y más utilizados en nuestro medio son los secretagogos de insulina (sulfonilureas y meglitinidas), biguanida (metformina), tiazolidinedionas (TZD) e insulina. Sin embargo, no todos estos son beneficiosos ni aportan en el tratamiento de la DM en pacientes TBC como sucede con los derivados de sulfonilureas y las TZD que son metabolizadas por las enzimas citocromo P450 (CYP) en el hígado. Al igual que la rifampicina que es un poderoso inductor de estas enzimas, fármaco que puede causar hiperglicemia directa o indirectamente al interactuar con fármacos orales como los mencionados y conducir al metabolismo acelerado y reducir el efecto del tratamiento antidiabético, ya que los niveles plasmáticos varios de estos fármacos son significativamente más bajos cuando se coadministran con rifampicina. A diferencia de este la isoniazida es un inhibidor de algunas enzimas inducidas por la rifampicina, especialmente la CYP2C9 que es relevante para el metabolismo de las sulfonilureas (gliburida y glicipizida). Sin embargo, el efecto inductivo de la rifampicina generalmente supera el efecto inhibidor de la isoniazida en la misma enzima, de modo que el efecto general de la isoniazida más la rifampicina es probablemente una disminución en las concentraciones de otros fármacos como son las tiazolidinedionas una de ellas la rosiglitazona que es metabolizada en gran parte por el CYP2C8, y pioglitazona. La nateglinida, un secretagogo de

insulina de acción corta administrado para prevenir la hiperglucemia posprandial, se metaboliza mediante bio transformación oxidativa, con participación de CYP2C9 y CYP3A4, lo cual su efecto hipoglicémico también disminuye, pero en menor proporción, al igual que la Repaglinida. Es improbable que otros fármacos de primera línea como la pirazinamida y el etambutol interactúen con cualquier fármaco antidiabético, pero las fluoroquinolonas, especialmente la gatifloxacina, se asocian con hiper ehipoglucemia (29)(46).

Con estos datos podemos decir que para tener un tratamiento óptimo debería evitarse los derivados de sulfonilureas y tratar la DM con dieta, modificaciones de estilo de vida, metformina e insulina, ya que estos dos últimos medicamentos tienen pocas interacciones con los fármacos anti-TBC (47).

La Terapia Inicial debe darse con los cambios de estilo de vida, con una meta de actividad física de 150 min/semana mínima, y la pérdida de peso aconsejaría para perder un mínimo del 7% del peso corporal. Cuando los esfuerzos de estilo de vida por sí solos no logran ni mantienen las metas glicémicas, se sugiere hipoglicemiantes orales. (48) La metformina, que no es metabolizada por la rifampicina, podría ser una buena alternativa. Este es un fármaco de primera elección para el tratamiento de la DM-2, porque es eficaz, reduce el peso y disminuye el riesgo cardiovascular. Sugiere que la metformina se puede continuar con seguridad hasta la tasa de filtración glomerular (GFR) de 45 mL/min/1,73m² o incluso 30 mL/min/1,73 m² (49). Existe nuevo enfoque para potenciar el tratamiento de la tuberculosis que es aumentar las respuestas inmunitarias protectoras del huésped y aumentar la eficacia de los fármacos anti-TBC convencionales (50). Tal como Shinghal et al encontró en la metformina (MET) que reduce el crecimiento intracelular de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) por activación de una AMPK (adenosina monofosfato activado proteína quinasa) de manera independiente. Además, controla el crecimiento de cepas de Mtb resistentes a los fármacos, aumenta la producción de especies de oxígeno reactivo mitocondrial y facilita la fagosoma-fusión de los lisosomas. También mencionan que existe un control mejorado de la infección por Mtb y una disminución de la gravedad de la enfermedad, datos que indican que la MET es un promotor candidato huésped-terapia adyuvante para mejorar el tratamiento eficaz de la TBC.(51) Sin embargo la desventaja de la metformina cuando se combina con fármacos antituberculosos es que hasta el 30% de los pacientes pueden experimentar efectos secundarios gastrointestinales, lo que podría conducir a la falta de adherencia y al mal resultado del tratamiento (46).

El siguiente escalón en el tratamiento en diabéticos en general es la terapia combinada, se recomienda que tengan mecanismos de acción complementarios y considerar que sus efectos sobre la hiperglucemia sean sumatorios (28). Considerar cualquiera de las siguientes combinaciones cuando la meta de A1C no se logra después de 3 meses: metformina y una de estas seis opciones de tratamiento: sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor GLP-1 o insulina basal. En caso de obesidad están especialmente indicados los iSGLT2 y los análogos de GLP-17. En lugar de sulfonilureas pueden usarse secretagogos agresivos (meglitinidas) en pacientes con horarios de comidas irregulares o aquellos que desarrollan hipoglucemia posprandial. Para todos los pacientes, considere iniciar el tratamiento con una combinación doble cuando A1C es > 9% (75 mmol/mol) para alcanzar más rápidamente el nivel A1C objetivo (49).

Sin embargo, en Perú la insulinoterapia es la recomendada en pacientes con DM-TBC, (21) ya que al efecto de la rifampicina y la INH sobre el metabolismo de la insulina, es poco probable que sea importante ya que la insulina se degrada principalmente en el hígado por hidrólisis de conexiones disulfuro entre las cadenas A y B a través de la acción de la enzima degradante de la insulina (46).

Se deben considerar las toxicidades traslapadas ante la coadministración de tratamiento para TBC-DM, como la neuropatía periférica causada por el tratamiento con isoniazida, motivo por el cual en todo paciente con esta comorbilidad debe recibir suplemente de piridoxina o vitamina B6 a dosis de 50 mg/d de forma profiláctica. Todos los pacientes diagnosticados con estas dos patologías deben ser evaluados mensualmente por un endocrinólogo o médico consultor según lo establecido en la Norma Técnica del Perú (43).

f) Seguimiento del tratamiento DM-TBC

Uno de los principales métodos para medir la duración y la efectividad del tratamiento para TBC es mediante la prueba de esputo, la cual debe ser negativa al segundo mes de tratamiento recomendado por la OMS (52). Sin embargo muchos estudios avalan que aquellos pacientes con diagnóstico de TBC-DM tardan más en la conversión del esputo persistiendo positivo a los dos meses y esto se asocia aún más si tiene valores de HbA1c ≥ 7 , ya que la diabetes altera la inmunidad a la tuberculosis, lo que conduce a mayores cargas

micobacterianas basales y a tiempos más largos para la conversión del cultivo, esta conversión tardía se asocia además a mayor riesgo de recaída (53).

También, es posible que la TBC pueda inducir intolerancia a la glucosa y también deteriorar el control glucémico en sujetos con diabetes (54). Por lo tanto, un tratamiento exitoso sólo puede lograrse asegurando un buen cumplimiento del tratamiento tanto para la TBC como para la DM. La interrupción del tratamiento de la tuberculosis puede conducir a enfermedades prolongadas y discapacidades, facilitar la transmisión de la tuberculosis y favorecer el desarrollo de resistencia a los medicamentos. Por otro lado, el control glucémico óptimo evita todas las enfermedades bien conocidas relacionadas con la DM, como la retinopatía, la insuficiencia renal y la neuropatía (31).

g) Resistencia a fármacos antituberculosis en pacientes diabéticos

En varios estudios se encontró que los pacientes con diabetes mellitus tipo II y tuberculosis tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis resistente y multirresistente a fármacos. (55) Según la OMS, la TBC-MDR se define como infección con *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia in vitro a por lo menos isoniazida y rifampicina. La TBC resistente a fármacos se definió como *M. tuberculosis* con resistencia in vitro a cualquier fármaco antituberculoso de primera línea. Esto sugiere que los pacientes con tuberculosis pulmonar complicados con DM pueden necesitar tratamiento con un régimen antituberculoso más largo y más intensivo y deben ser cuidadosamente seguidos para la TBC-MDR. Los pacientes con TBC pulmonar con cargas micobacterianas más elevadas al inicio del tratamiento pueden tener mayor probabilidad de mutación bacilar y la aparición de TBCMR. Todo esto predispone al paciente a un aumento significativo de morbilidad y mortalidad en comparación con la tuberculosis susceptible a fármacos (56).

2.3. DEFINICIONES CONCEPTUALES

- **Tuberculosis pulmonar sensible:** paciente a quien se le diagnostica tuberculosis pulmonar con el compromiso del parénquima pulmonar con confirmación bacteriológica que se demuestra la sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencional (57).

- **Curado:** Paciente con culminación del esquema de tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible de 6 meses, con BK y cultivos negativos (57).
- **Abandono:** Paciente que deja el tratamiento de tuberculosis por más de 30 días (57).
- **Fracaso:** Paciente con baciloscopia o cultivo de esputo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento (57).
- **Prolongación del tiempo de tratamiento:** Pacientes que, habiendo culminado el tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible de 6 meses, que clínicamente o radiológicamente ameritan extender el tratamiento por más tiempo (57).
- **Recaída:** Paciente que culminó tratamiento con BK y cultivos negativos y regresa con BK (+) (57).
- **Fallecido:** Paciente que fallece por cualquier razón durante el tratamiento de la tuberculosis (57).
- **Reacciones adversas:** Cualquier reacción nociva de los medicamentos de tuberculosis (57).
- **Diabetes mellitus:** Es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas (58).
- **Diabetes mellitus descompensada:** Consiste en que el paciente tiene un incremento en los niveles de glucemia, combinados con signos o sintomatología, por ejemplo: incremento de la orina, exceso de sed, problemas en la visión, entre otros (58).
- **Hiperglicemia:** La hiperglucemia es el término técnico que utilizamos

para referirnos a los altos niveles de azúcar en la sangre. El alto nivel de glucemia aparece cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina o cuando la cantidad de insulina es muy escasa. La hiperglucemia también se presenta cuando el organismo no puede utilizar la insulina adecuadamente (58).

2.4. BASES EPISTÉMICOS

2.4.1. Historia de la tuberculosis

La tuberculosis es conocida a través de la historia por distintos nombres entre ellos: Consunción, tisis, escrófula, mal de Pott, tabes mesentérica, mal del rey o plaga blanca. Considerada una de las primeras enfermedades que se tiene constancia y una antigüedad entre 15.000 y 20.000 años, evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*. Se cree que dentro de evolución alguna especie de micobacterias saltó la barrera biológica por presión selectiva y paso a tener un depósito en animales y esto dio lugar a *Mycobacterium bovis*, que es la más aceptada por muchos, como la más antigua que integra el denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis*. El paso siguiente sería el paso del *M. bovis* a la especie humana, coincidiendo con la domesticación de los animales, ya que se encontraron indicios en huesos humanos en el Neolítico, aunque no se sabe con exactitud se estima que sería entre los últimos años del siglo XVIII y los últimos del XIX. Las culturas: *sosha* (india), *phythisis* (griega), *consumptione* (latina) o *chaky onca*, (inca) hacen en todos los casos referencia a "secar" o "consumir", por su aspecto debilitado y caquético de los que portaban la enfermedad. También, fue denominada como "la enfermedad de los artistas" por su alta tasa de mortalidad entre adultos de mediana edad y el surgimiento del romanticismo, como movimiento filosófico y cultural que primaba el sentimiento sobre la razón (59).

Los distintos nombres

- **Tisis:** Da su aparición por primera vez en la literatura griega, alrededor del año 460 a.c con Hipócrates, que identifica la tisis como causa frecuente de enfermedad y fue descrita para personas de 18 a 35 años de edad con probabilidades de muerte absoluta, incluso se veían en la posición de evitar a los pacientes con tisis para evitar el contagio. Aunque Aristóteles tenía la seguridad que la enfermedad era contagiosa, muchos autores griegos la creían hereditaria. Galeno, el más distinguido médico

griego después de Hipócrates, define la tisis como una ulceración de los pulmones, tórax o garganta, acompañada por tos, fiebre, y consunción del cuerpo por el pus (59).

- **Plaga blanca:** Se desarrolló en Europa, se cree que a comienzos del siglo XVII y que siguió vigente hasta por 200 años, la muerte por dicha plaga era considerada inevitable, siendo la principal causa de muerte y debido a las malas condiciones sanitarias que tenían las ciudades europeas y norteamericanas fue ambiente ideal para la propagación de la enfermedad (59).

La tuberculosis en las sociedades primitivas

Ajenatón y su esposa Nefertiti murieron de tuberculosis, según los datos obtenidos de sus restos (59).

Una de las hipótesis más conocidas sobre el surgimiento de esta enfermedad fue el Mycobacterium que es la ofrecida por Mirko Grmeck en 1983. Según su modelo, el antepasado común denominado Mycobacterium archaicum, germen libre, habría dado origen a los modernos Mycobacterium. Durante el Neolítico, y con la domesticación de bóvidos salvajes en África, se habría producido la mutación a M. tuberculosis. Según esta teoría se trataría de una especie joven, aunque bastante anterior a la aparición de la otra gran patógena del grupo: M. Leprae (causante de la lepra), a partir probablemente de un parásito de los roedores. Esta teoría se completa con la propuesta de que la epidemia de lepra en la Europa medieval iría decayendo poco a poco por un mecanismo de competición inmunológica entre ambas especies (59).

Las primeras evidencias de la enfermedad en humanos se han encontrado en restos óseos del Neolítico, en un cementerio cerca de Heidelberg, que dentro de suposiciones pertenece a un adulto joven y por los datos tendría una antigüedad en torno a 5000 años antes de nuestra era. Algún autor atribuye a la tuberculosis el título de ser la primera enfermedad conocida de la humanidad (59).

Se encontraron datos interesantes sobre la tuberculosis en momias egipcias datadas entre los años 3000 y 2400 a.C.

El caso más prometedor es el de la momia de Nesperehân, sacerdote de Amón, descubierta por Grebart en 1881, que presenta una angulación característica de las últimas vértebras dorsales y primeras lumbares, provocada por la destrucción del cuerpo vertebral, así como un absceso en el músculo psoas,

combinación muy sugestiva de tuberculosis. Existen notificaciones de hallazgos similares en otras momias como la de Philoc (otro sacerdote de Amón), o las halladas en el cementerio de Tebas, del primer siglo antes de nuestra era (59).

La hipótesis de que el mismo Amenophis IV y su esposa Nefertiti aplicaron y murieran de esta enfermedad, y dar pie a la existencia de un hospital para tuberculosos en el Egipto del año 1000 a. C. (auténtico precursor de los sanatorios del siglo XIX). En el papiro Ebers, importante documento médico egipcio datado en el año 1550 a.C., se describe una consunción pulmonar asociada a adenopatías cervicales que muy bien podría ser la primera descripción del cuadro clínico de la tuberculosis pulmonar. Algunas referencias del Antiguo Testamento hacen mención a una enfermedad consuntiva que habría afectado al pueblo judío durante su estancia en Egipto, una zona de alta prevalencia de la enfermedad (59).

Oriente

El Dios hindú Dwanandhari, inspirador del Ayurveda. Las primeras referencias de esta enfermedad en las civilizaciones asiáticas las encontramos en los Vedas. En el más antiguo se la denomina Yaksma. En el Athawa-Veda aparece con otro nombre: Balasa, y aparece por primera vez una descripción escrita de la escrófula. Los hindúes recomendaban como tratamiento para tratar esta enfermedad la leche de mujer, algunas carnes y vegetales y reposo físico, aunque eran conscientes de la dificultad que implicaba su curación. Ellos investigaban mucho en los libros sagrados uno de ellos el Ayurveda, datado en el año 800 a.C., se incluye el manual de medicina conocido como Susruta Samhita. Susruta quien vendría a ser el autor y la datación de estas escrituras es confusa 800 a.C. y el 400 d.C. En este tratado se describen algunos tratamientos, principalmente quirúrgicos, pero también alguna recomendación para tratar la "fiebre lenta consumidora", como un ungüento derivado del pino, de propiedades balsámicas, así como los climas de territorios elevados y los paseos a caballo. Esta vendría a ser la primera referencia al tratamiento por el clima de la tuberculosis. También se recoge en este tratado una afirmación que adelanta los métodos diagnósticos: para conocer las enfermedades del pulmón se debe escuchar atentamente con el oído los ruidos de la respiración y las alteraciones de la voz (59).

En las Leyes de Manu (1100 a.C.) se declaraba impuros a los enfermos de tisis y se prohíbe a los brahmanes contraer matrimonio con cualquier mujer que

tenga en su familia algún enfermo con este mal (59).

El texto médico del emperador chino Shennong (2700 a.C.) menciona esta enfermedad, detallando los abundantes remedios aconsejados para su tratamiento. Un familiar suyo, el Emperador Amarillo, Huang Di, es autor del Nei Ching, otro texto médico clásico chino, en el que se describen algunas patologías pulmonares que apuntan en su origen a la tuberculosis y que también aparecen patologías de otras enfermedades (59).

La antigüedad clásica

Hipócrates, uno de los padres de la medicina moderna y el primero en mencionar esta enfermedad es Herodoto, este relata en el libro VII de su Historia como uno de los generales de Jerjes abandona la campaña contra Grecia debido al agravamiento de su tisis (59).

Hipócrates de Cos describe un cuadro clínico en el libro I de su "Tratado sobre las enfermedades" que denomina "tisis", que se caracteriza por la supuración pulmonar y su posterior ulceración. La mayor parte de los casos a los que se atribuye esta enfermedad se corresponden con diferentes tipos de tuberculosis, aunque también incluye otras patologías con síntomas parecidos mientras haya una relación estadística entre padres e hijos con la enfermedad, por lo que le atribuye un patrón hereditario (59).

Este propone una teoría que busca la base de un exceso de flema en los pulmones que venga del cerebro y se plantea sobre si estas podrían formar tumores en los pulmones. Y es Hipócrates que por primera vez propone por primera vez que el método de contagio es a través de la respiración (59).

Lucrecio (98 a. C.-55 a.C.), en «De la naturaleza de las cosas» propone que la tisis es difícil de diagnosticar, pero fácil de tratar en sus primeras fases y difícil de tratar en su etapa final. Maquiavelo continuara con la propuesta por casi dieciséis siglos más tarde. Algunas décadas después Plinio el Joven redacta un tratado sobre el tratamiento de la tos y la hemoptisis, recomendando largos viajes por mar, un clima seco y buena dieta como tratamiento. También, Celso se interesa por la enfermedad y describe tres formas de consunción: atrofia, caquexia y tisis (59).

Galeno de Pérgamo explica que esta dentro de las enfermedades transmisibles como la peste o la sarna, y sus propuestas se mantendrán durante muchos siglos: reposo, antitusígenos (opio), gárgaras de ácido tánico mezclado con miel como astringente para la hemoptisis, y dieta (59).

También, Marco Vitrubio, investiga y recomienda la localización más adecuada de las casas para prevenir la aparición de enfermedades y mejorar la de los enfermos de tisis (59).

Algún autor dio la posibilidad de que Jesucristo hubiera padecido tuberculosis, en una época de máxima prevalencia de la enfermedad entre el pueblo judío, pero lo más interesante lo encontramos en la obra del médico romano Areteo de Capadocia (120-200 d.C) que habla sobre las causas y los síntomas de la enfermedad, en el primer volumen solo se habla sobre los principales síntomas de la enfermedad; en un segundo libro sobre la curación de las enfermedades crónicas y a la que también recomienda el consumo de la leche en un segundo libro sobre la curación de las enfermedades crónicas y a la que también recomienda el consumo de la leche (59).

América precolombina

En América del Sur, las primeras evidencias de la enfermedad se remontan a la Cultura Paracas, entre los años 750 a.C. y 100 d.C., el hallazgo más importante pertenece a la momia de un niño inca del año 900 d.C., y que pudieron aislarse muestras del bacilo. Varios estudios sobre esqueletos de Sonoma (California), Nazca (Perú) y Chávez Pass (Arizona) pueden demostrar la abundante dispersión de la enfermedad por todo el mundo. Todavía existe la duda de que, si dicha enfermedad fue introducida en América por los conquistadores, aunque de todas formas existía una forma del *Mycobacterium* aunque muchísimo menos virulenta (59).

Europa: edad media y renacimiento

Aunque durante la Edad Media no se tuvo ningún avance en el conocimiento de la tuberculosis, por su parte la medicina árabe seguía considerándola una enfermedad generalizada, contagiosa y de difícil tratamiento. El médico hispano Maimónides fue el primero que descubrió esta enfermedad en animales mientras que Arnau de Vilanova describe una teoría etiopatogénica

que entronca directamente con Hipócrates (59).

Dentro de la concepción teocentrista propia de este periodo se van introduciendo terapias alternativas de carácter sobrenatural. A partir de los siglos VII y VIII, con la extensión del cristianismo se unían a las ceremonias de coronación los ritos de unión real, que brindaba un carácter sagrado a la monarquía. A estos reyes se les atribuía propiedades curativas, dentro de la más popular está el "Toque del Rey": Felipe el Hermoso, Roberto II el Piadoso, San Luis de Francia o Enrique IV de Francia tocaban las úlceras (escrófulas) de los enfermos pronunciando las palabras rituales "El rey te toca, Dios te cura" (Le Roy te touche, et Dieu te guérit). Los reyes franceses solían peregrinar a Soissons para celebrar la ceremonia y se cuenta que Felipe de Valois Enrique IV se sombó por este tipo de ceremonias, aunque por suerte no existe constancia de que contrajera la enfermedad (59).

Debido a la gran popularidad que alcanzó este tipo de ritos sanadores acabó por rebautizar a la escrófula-tuberculosis como "mal du roi" en Francia, o "King's Evil" en Inglaterra. Santa Águeda es la protectora de los "enfermos del pecho" y a ella se encomiendan los tísicos, cuando no podía acudir al rey Girolamo Fracastoro comete el error de identificar tisis y viruela pero adelanta por primera vez una versión primordial de la teoría microbiana (seminaria contagiorum). Mientras que Paracelso propone una actitud indiferente hacia la tisis por ser una enfermedad incurable (59).

Siglos XVII y XVIII

Durante este periodo destaca mucho la participación del anatomista Franciscus Sylvius, quien encontró asociaciones entre las diferentes formas de tuberculosis (pulmonar, ganglionar) y es el primero en describir el tubérculo con su proceso de reblandecimiento y afirma que "la tisis es la escrófula del pulmón" (59).

Thomas Willis (1621-1675) (el anatomista que describió por primera vez el polígono vascular cerebral que lleva su nombre) realizó un trabajo de autopsia sobre pacientes fallecidos por tuberculosis y dio la conclusión que no se puede hablar de tisis si no existe ulceración pulmonar. Richard Morton (1637-1698) es el autor de Phthisiologia, la primera obra monográfica sobre la enfermedad. Este tratado está dividido en tres secciones y resume de manera exhaustiva los

conocimientos sobre la tisis hasta el momento (59).

En 1803 el anatomopatólogo Aloys Rudolph Vetter hace una relación de los tres tipos de enfermedad. Los estudios de Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) y Pierre Joseph Desault (1675-1737) ambos indican que el esputo del paciente con tuberculosis pulmonar como principal agente infeccioso, teoría que caerá en el olvido hasta bastante tiempo después (59).

Benjamín Marten incluso publica en 1719 una obra menor titulada *A New Theory of Consumptions more specially of a Phthisis or Consumption of the Lungs*, en la que propone la novedosa (y correcta) teoría de que la causa de la tuberculosis son algún tipo de Animacula o seres vivos minúsculos capaces de sobrevivir en nuestro cuerpo. Pero esta teoría se vio rechazada por absurda. Faltan 172 años para que Robert Koch demuestre esto inequívocamente (59).

En 1770 el británico John Fothergill describe la meningitis tuberculosa y Sir Percivall Pott, cirujano inglés, describe la lesión vertebral que lleva su nombre. Leopold Auenbrugger, médico austríaco desarrolla en 1761 la percusión como método diagnóstico, método redescubierto algunos años después (1797) por Jean Nicolas, Baron de Corvisart des Marets y médico de Napoleón, en Francia (59).

William Stark (1741-1770) estructura y publica la primera teoría unicista, que da a conocer las diferentes formas de tuberculosis al mismo proceso patogénico, siendo cada forma un estadio evolutivo diferente, debido a este estudio del crecimiento y desarrollo de los tubérculos pulmonares esta tesis es la que más apoyo ha recibido por los médicos notables como Mathew Baillie. (59).

En 1839 Johann Lukas Schönlein, profesor de medicina en Zúrich, propone por primera vez el vocablo "tuberculosis". La incidencia de la TB va aumentando progresivamente durante la Edad Media y el Renacimiento dejando atrás la lepra, hasta alcanzar su máxima extensión bien entrado el siglo XVIII y hasta finales del XIX, con el contagio masivo de campesinos hacia las ciudades en busca de trabajo (59).

La Revolución industrial que trae consigo problemas como la pobreza y la necesidad de trabajo lo que perjudica a la no propagación de esta enfermedad (59).

El siglo XIX

- **La enfermedad romántica**

Monumento a Chopin en el Jardín del Luxemburgo, París, por Henri Rousseau. Ambos (Chopin y Rousseau) fallecieron de tuberculosis (59).

La tuberculosis era conocida en el periodo de la plaga blanca como el "mal de vivi" o "mal du siècle". Debido a un ideal de belleza en el siglo XIX que consistía en dietas a base de vinagre y agua que ocasionaban anemias que solo las hacían deprimían su semblante aportaba a que en muchas ocasiones la enfermedad avance hasta el punto de la muerte (59).

Por otro lado, el romanticismo, que se dio origen por la desilusión de la nueva sociedad burguesa que no cumplió las promesas de la Revolución francesa. El aspecto etéreo, pálido, casi fantasmal del enfermo de tuberculosis representa a la perfección (59).

Por otra parte, muchos jóvenes de buena posición participaban de las casas de curación, adelantando una forma de vida ociosa y elitista que favorece en ocasiones el impulso creativo y que aleja a los artistas aún más de toda responsabilidad familiar o social, en una demostración literal de esa fuga mundial (59).

- **Los avances científicos**

Laennéc auscultando a uno de sus pacientes en el Hospital Necker, por Théobald Chartran (59).

Los avances científicos de esta enfermedad jugaron un gran papel con el desarrollo de esta virulenta enfermedad (59).

En los últimos años del siglo estos avances dieron importantes noticias como en 1869 Jean Antoine Villemin que da a conocer que se puede dar el contagio mediante la inoculación de esta enfermedad en humanos infectados a conejos de laboratorio; y poco después, en 1882, se descubre el agente infeccioso que la provoca. Luego de estos descubrimientos se comienzan a multiplicar los sanatorios para tuberculosos, mejorando su pronóstico y comenzando a cortar la

cadena de transmisión y son Boehmer y Dettweiller quienes fundan los primeros sanatorios en Alemania (59).

En 1895 Wilhelm Röntgen descubre los rayos X, lo que permite diagnosticar y seguir la evolución contra la enfermedad, y aunque faltan muchos años de investigación para poder encontrar un tratamiento totalmente efectivo, con los descubrimientos hasta el momento es un gran avance para detener la propagación de la misma (59).

Una de las figuras médicas más importantes de este siglo dedicadas al estudio de la tisiología es René Théophile Hyacinthe Laënnec, quien fue un médico muy importante en este siglo tras dedicarse al estudio de la tisiología, este murió 45 años, la causa de muerte fue tuberculosis la misma que contrajo cuando realizaba sus estudios con pacientes y cadáveres infectados; diseñó el estetoscopio y se dedicó completamente a corroborar que sus hallazgos auscultatorios se correspondían con lesiones pulmonares realizando observaciones comparativas entre los hallazgos en vida y la disección posterior de los pacientes después del fallecimiento es por ello que se le considera precursor del método anátomo-clínico (59).

Su obra más importante es el Tratado de Auscultación Mediata en la que recoge sus descubrimientos en relación con la utilidad diagnóstica de la auscultación pulmonar (59).

En París se rebautizó con su nombre al principal Hospital especializado en Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (59).

Su trabajo se completó con el de otro médico francés: Pierre Charles Alexandre Louis, quien tras basarse en 123 casos clínicos y varias autopsias corroboró la teoría de la unicidad y describió varias formas de tuberculosis extrapulmonar (59).

En 1810 Gaspard Laurent Bayle publica Recherches sur la Phthisie Pulmonaire, obra en la que clasifica a la tisis en seis tipos (tubercular, granular, con melanosis, ulcerosa, calcuosa y cancerosa) después del detallado análisis de más de novecientos estudios anatomopatológicos (59).

Rudolf Virchow (1821-1902), quien fue considerado el padre de la patología, se opone en un principio a la teoría unicista, pero frente a la evidencia presentada por Koch en 1882 este se desiste de su principio (59).

A partir de la publicación del trabajo de Robert Koch la comunidad científica se vuelca en la enfermedad fue Cerenville quien reseca la quinta costilla para colapsar una caverna apical en 1885 y Carlo Forlanini realiza por primera vez con éxito un neumotórax terapéutico en 1892. (59)

Por otro lado, Flügge, a finales del siglo XIX, señala que las gotitas de saliva podían ser infecciosas, ya que al estar en el aire por una cierta cantidad de tiempo este podría ser inhalado por otra persona (59).

No obstante, los tratamientos comunes para la TB a finales del siglo XIX siguen de escasa eficacia. Se recomienda la sangría como antiinflamatorio y se usan los purgantes como las diversas dietas, aquí se comienzan a multiplicarse los sanatorios de tuberculosis ubicados en regiones altas y soleadas lo que se supone para entonces que era un clima que obstaculizaba la cadena de transmisión. Esto, junto con la mejora progresiva de las condiciones de vida, se podía notar la que los casos comienzan a disminuir, muchos años antes de que aparezcan los primeros fármacos eficaces (59).

Robert Koch: consideró que si las enfermedades median su importancia por el índice de muertos que causa, la tuberculosis debería considerarse una de las enfermedades más temidas (59).

Los experimentos de Villemin confirmaron la contagiosidad de la enfermedad, después de inocular por vía subcutánea material purulento a conejos (59).

Esto obligó a la comunidad médica a plantearse el hecho de que la tuberculosis es una infección específica y que su agente etiológico es transmisible, lo que abre la veda para su captura (59).

Koch durante la investigación procedió a teñir el material con azul de metileno, gracias a dicho procedimiento descubrió unas estructuras de forma alargada y para mejorar el resultado añadió marrón de Bismarck obteniendo finalmente que las estructuras se volvían brillantes y transparentes a su vez se

descubrió que esta técnica podría ofrecer mejores resultados empelando álcalis, con dicha investigación se habría logrado la combinación que permitiría teñir aquella cubierto del bacilo tuberculoso, cuya finalidad era visualizar al microorganismo (59).

Este mismo procedimiento lo repite con otros microorganismos, como en enfermedades transmisibles (59). El agente debe estar presente en cada asunto de la afección con las condiciones apropiadas ausente en las personas sanas. Este mismo agente deber ser aislado en un cultivo, provocar la enfermedad en un animal susceptible al ser inoculado y aislado nuevamente de las lesiones que se producen en la experimentación, pero no debe aparecer en otra enfermedad de forma fortuita o saprofita (59).

La comunidad científica comenzó a verificar el resultado: Teoblad Smith y el E.L Trudeau en Estados Unidos o Paul Ehrlich, Franz Ziel y Friedrich Neelsen en Alemania quienes más tarde mejoraron el método de tinción que pasó a llamarse "Tinción de Ziehl Neelsen" (59).

En 1908 Koch desarrolló la tuberculina junto al veterinario Camille Guérin, mediante un derivado proteico purificado del bacilo que se creyó que sería útil como agente de vacunación, Charles Montoux quien más tarde perfeccionaría la técnica para ser administrada por vía intradérmica (59).

Después de toda esta investigación y descubrimientos ya se tenía un mejor panorama frente a las enfermedades, se sabía qué hacer en estos casos y como combatirla, estamos en presencia de un parásito visible y tangible. Se desarrolla en el hombre y con cegar las fuentes de donde viene la infección, y una de ellas es seguramente la expectoración, la lucha antituberculosa será un hecho. Über Tuberculose. Koch, R. Final de la conferencia ante la Sociedad Fisiológica de Berlín, 1882 (59).

Las casas de curación: Los avances sobre el conocimiento de la tuberculosis, han hecho que se formen instituciones que brindan la ayuda correspondiente a los pacientes con dicha enfermedad, cuyo objetivo es aislar a los pacientes infectados para así no seguir con la cadena infecciosa. Una de las primeras propuestas serias se encuentra en la obra de George Bodington: An essay on the treatment and cure of pulmonary consumption, on principles natural, rational and successful, de 1840 (59).

En esta propone una serie de cuidados médicos, reposo, dieta. Lamentablemente ningún centro médico aceptó estas recomendaciones sino hasta 15 años después. Hermann Brehmer, médico de ideas liberales nacido en Kurtsch (Silesia) en 1826 (59).

Él creía que el origen de la tuberculosis se encontraba en la dificultad para irrigar los pulmones, así que llegó a la conclusión que las zonas elevadas con respecto al mar eran las indicadas para estas personas que padecían de esta enfermedad. Tres años después publica los resultados obtenidos en sus pacientes en el artículo Chronic Pulmonary Consumption and Tuberculosis of the Lung, dando inicio a la era sanatorial de la tuberculosis (59).

El propio Hermann Brehmer y un paciente suyo, Peter Dettweiler, son los promotores, en el año 1877. El aumento de asilos para tísicos, que se inició en Alemania, pero pronto extendidas a toda Europa. Edward L. Trudeau, en 1884 funda el sanatorio Saranac Lake, el primero en Estados Unidos (59).

Peter Dettweiler funda en 1876 otro famoso sanatorio en Falkenstein y diez años después publica los resultados de su terapia, en los que confirma la curación completa de 132 pacientes de los 1022 que habían ingresado y permanecido más de un mes en su institución (59).

Su máxima extensión tuvo lugar en la segunda mitad del siglo XIX y en los inicios del siglo XX, iniciando la etapa de la Medicina moderna: la era del movimiento sanatorial (59).

Sir Robert Phillip crea en 1887 el primer dispensario antituberculoso del Reino Unido en Londres, y otro en Edimburgo en 1889 y fue este que creó un dispensario que acabó ampliándose con un hospital para casos iniciales, otro para casos avanzados y, finalmente, una comunidad agrícola para convalecientes. A esta estructura se la conocería como "Esquema de Edimburgo". Albert Calmette quien años más tarde descubrió la vacuna antituberculosa. Abre el primer Dispensario francés en Lille, en 1902 (59).

En 1893 se funda, en Mar del Plata en Argentina, el primer sanatorio latinoamericano, aunque habitualmente se menciona como uno de los pioneros y más importantes al de Santa María, en las Sierras del Valle de Punilla de Córdoba (fundado por Fermín Rodríguez en 1910) (59).

El siglo XX

En el siglo XX se da un interés nuevo por esta enfermedad, dejando atrás los descubrimientos pasados. En 1902 se realiza la conferencia internacional de tuberculosos, donde se propuso que el símbolo que lo representaría será el de la cruz de Lorena. Durante las primeras décadas se produjeron avances en el tratamiento quirúrgico de pacientes con tuberculosis y también empezaron a expandirse las campañas sanitarias sobre la propagación de la enfermedad (59).

También, se produjo un gran avance como la vacuna contra la tuberculosis (BCG) por Albert Calmette y Camille Guérin en 1921, donde emplearon una variante atenuada del *Mycobacterium bovis* para su realización (59).

En 1944, en plena Guerra Mundial, Albert Schatz y Selman Waksman descubren a partir de un pequeño hongo capaz de inhibir el crecimiento del *Mycobacterium* denominado *Streptomyces griseus* la estreptomina, con una eficacia limitada pero superior a los tratamientos dietéticos y balneoterápicos empleados hasta ese momento. Es aquí donde se considera el comienzo de la era moderna de la tuberculosis, aunque la verdadera revolución se produce algunos años después, en 1952, con el desarrollo de la isoniacida (hidracina del ácido isonicotínico), que fue el primero de los antibióticos específicos que conseguirán convertir a la TB en una enfermedad curable en la mayoría de los casos. La aparición de la rifampicina en la década de los sesenta acortó los tiempos de curación, lo que disminuyó el aumento de casos de esta enfermedad hasta la década de los 80 (59).

En 1981 hace su aparición otra enfermedad: el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cuya característica es debilitar el sistema inmunitario de los infectados por el virus VIH (59).

Los que alcanzó la medida de pandemia por su rápida expansión, que desfavorecía el avance de la tuberculosis al hacerlos nuevamente vulnerables, este hecho intensificó las migraciones masivas e incluso agravando el problema de pobreza en muchos países subdesarrollados principalmente Asia y África, pasando a declararse en urgencia mundial a la tuberculosis en 1993 (59).

Por otra parte, el tratamiento actual para la tuberculosis consiste en una combinación de varios antibióticos específicos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) durante un período que no suele ser inferior a seis

meses. Esto ha determinado (por motivos culturales, sociales, económicos) que la adherencia y el cumplimiento del tratamiento haya sido incompleto o parcial en muchos casos provocando la aparición de numerosas cepas de *Mycobacterium* resistentes a los antibióticos (59).

En 1985 la OMS inicia una campaña masiva de vacunación mundial a niños, contra la tos ferina, tetanos, poliomielitis, tuberculosis, sarampión y difteria (59).

El siglo XXI

Después de erradicar la viruela y la poliomielitis en el siglo XX, la OMS se planteó como objetivo para el siglo XXI erradicar por completo la tuberculosis, ya que para entonces existía un tratamiento con gran eficacia y sobre todo la vacuna que ayudaría a frenar la cadena de contagio (59).

Sin embargo, este objetivo se vería retrasado por el aumento de casos desde la época de los noventa y la aparición de dos cepas muy resistentes a los fármacos empleados para esta enfermedad que serían: la MDR-TB (Multi-Drug-Resistance) y la XDR-TB (Extreme Drug Resistance) detectada por primera vez a comienzos de 2006, lo que llevo a ser declarada nuevamente como pandemia mundial. Según los datos de la OMS y CDC durante el 2006 se da una mayor incidencia en las antiguas repúblicas de la Unión Soviética y así, siendo gravemente afectado África por su aumento de casos en sida (59).

En 2007 se contabilizan unos nueve millones de casos de tuberculosis en el mundo y la OMS estima que el 2% de ellos (unos 180.000) presentan esta nueva cepa (59).

En octubre de 2007 un equipo de científicos sudafricanos secuencian por primera vez el genoma de la cepa XDR, como primer paso para la elaboración de nuevos tratamientos específicos y eficaces (59).

Historia de la diabetes

Esta enfermedad ya era conocida desde antes de la era cristiana, por su descripción de síntomas en el manuscrito de Ebers en Egipto en el siglo XV AC (59).

Al final del siglo I y principios del siglo II Ateneo de Italia funda en Roma la Escuela de los neumáticos. El concepto griego de pneuma (aire, aliento vital) se remonta a la filosofía de entonces. El neuma se obtiene a través de la respiración y las enfermedades se deben a algún obstáculo que se presente en el proceso (59).

ARETEO DE CAPADOCIA, un médico griego que posiblemente estudió en Alejandría y vivió en Roma describe algunas de las enfermedades clásicas como la tuberculosis, la difteria y la epilepsia; para él, la Diabetes es una enfermedad fría y húmeda en la que la carne y los músculos se funden para convertirse en orina. Fue él quien le dio el nombre de Diabetes, refiriéndose a este como el síntoma más llamativo por la exagerada emisión de orina (59).

Él quería dar a entender que el agua entraba y salía sin quedarse en el ser humano. Posteriormente no se encuentran escritos que hagan referencia a la diabetes, si no hasta el siglo XI, donde Avicena habla de esta enfermedad en su famoso Canon de la medicina, pero fue Tomas Willis quien hizo una magnífica descripción de la diabetes, quedando reconocida desde entonces esa sintomatología como identidad clínica, debido al peculiar sabor dulce de la orina, este le dio el nombre de diabetes mellitus que significa “sabor a miel” (59).

Renacimiento y siglo XVI

En este siglo se dan los descubrimientos médicos principalmente en Europa (60).

Empezando por Paracelso quien escribió que la orina de los diabéticos tenía una sustancia anormal que daba como residuo de color blanco al evaporar la orina, en ese momento se creía que era sal, causando la poliuria y la sed de estos individuos (60).

Sin embargo, la primera vez que se hizo referencia dentro de la literatura occidental de la “orina dulce” fue por Tomas Willis, autor de “Cerebri anatome”, de esta forma aparece la medicina occidental reconocida por más de 1000 años antes, el escribió que en la antigüedad esta enfermedad era bastante rara, pero en nuestra actualidad y los malos hábitos alimenticios inclinados a la afición por el vino hace que sea cada vez más menudo (60).

La figura más reconocida del siglo XVII fue tomas Syderham quien logró que la medicina se volviera a regir por principios hipocráticos, también especuló que la diabetes era una enfermedad de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte de los alimentos se excretaran en la orina (60).

Siglo XVII

Mathew Dobson fue un médico inglés de Liverpool que realizó por primera vez estudios en grupos de pacientes para después tratar a un pequeño grupo, después de dar tratamiento a estos informó que tenían azúcar en la sangre y en la orina, siendo así descrita la diabetes (60).

Dobson pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar (60).

En 1775 este mismo identificó la presencia de la glucosa en la orina. La primera observación en un paciente con esta enfermedad la realizó Cawley que fue publicado en el "London medical Journal" en 1788, casi en la misma época Rollo consiguió mejorías para este mal con proteínas y grasas y limitado en hidratos de carbono, los primeros trabajos experimentales se dieron en relación con el metabolismo de los glúcidos que fue realizado por Claude Bernard en 1848, determinó que el glucógeno provoca la aparición de la glucosa en la orina (60).

Años después Rollo publicó sus observaciones sobre otros casos de pacientes diabéticos describiendo los síntomas y el olor a acetona, proponiendo como tratamiento la dieta pobre en hidratos de carbono y rica en carne con complementos a base de antimonio, opio y digital, con esta dieta se buscaba reducir el azúcar en la sangre y una mejora en la sintomatología, y este fue el primero en referirse a la enfermedad como Diabetes Mellitus para diferenciarla de la poliuria (60).

También, es de esta época la observación de Thomas Cawley en 1788 de que la diabetes mellitus tenía su origen en el páncreas, "por ejemplo por la formación de un cálculo" (60).

Siglo XIX

En la segunda mitad del siglo XIX, Boychardat recalcó la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria como origen de la diabetes, en base a esto propuso como tratamiento la restricción de glúcidos y bajo valor calórico en

dietas (60).

Los trabajos clínicos anatomopatológicos adquirieron gran importancia a fines del siglo pasado, en manos de Frerichs, Cantani, Naunyn, Lanceraux, etc. Y culminaron con las experiencias de pancreatectomía en el perro, realizadas por Mering y Minskowski en 1889 (60).

La búsqueda de la presunta hormona producida, por las células descritas en el páncreas, en 1869, por Langerhans, se inició de inmediato Hedon, Gley, Laguesse y Sabolev pese al intento de encontrar una solución a este mal, aunque estuvieron muy cerca, fueron los jóvenes Banting y Best, en 1921, quienes consiguieron aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante. Este descubrimiento significó una de las más grandes conquistas médicas del siglo XX, porque transformó y mejoró la calidad de vida de los pacientes diabéticos y abrió amplios horizontes para el estudio de la misma. La era de la racionalidad que se inició en Francia con la revolución francesa y continuó a lo largo del siglo XIX, permitió que se consiguieran más avances en medicina de los que se habían conseguido en todos los siglos anteriores (60).

Una de las figuras más importantes en el desarrollo de esta enfermedad fue el francés Claude Bernard que realizó descubrimientos muy importantes como la observación de que la azúcar aparece en los diabéticos, siendo almacenado en el hígado en forma de glucógeno, también demostró que el sistema nervioso estaba implicado en el control de la glucosa y realizó un número importante de experimentos con el páncreas desarrollando así el modelo de ligadura del conducto pancreático, lo que permitió a otros investigadores demostrar que con esta técnica se inducía la degeneración del páncreas manteniendo intacta la función endocrina. Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX. En 1889, Oskar Minskowski y Josef Von Mering, tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatectomizaron un perro. Después de la operación ambos observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una severa diabetes, con poliuria, sed insaciable y también se percataron de la presencia de hiperglucemia y glucosuria. De esta manera quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento de la enfermedad (60).

Por otra parte, Paul Langerhans mientras trabajaba en su tesis doctoral, había observado unos racimos de células pancreáticas que se podían separar de los tejidos de los alrededores. Langerhans, que entonces tenía 22 años, se limitó a describir estas células sin entrar a tratar de averiguar cuál era su función. Pero fue hasta 1893 que Eduard Laguesse, sugirió que estos racimos de células, que dio por nombre "islotos de Langerhans" constituían la parte exocrina del páncreas. Sus ideas fueron continuadas por Jean de Meyer quien denominó "insulina" a la sustancia procedente de los islotos, que debía poseer una actividad hipoglucemiante pero que todavía era hipotética. En los últimos años del siglo XIX y los primeros del XX, se realizaron grandes esfuerzos para aislar la insulina y fue Georg Zuelger quién obtuvo una serie de extractos pancreáticos que eran capaces de reducir los síntomas de diabetes en un perro previamente pancreatectomizado. Zuelger publicó sus resultados en 1907 e incluso patentó su extracto. Sin embargo, los graves efectos tóxicos que producía hicieron que renunciase a seguir sus experimentaciones (60).

Por otro lado, Nicolas Paulesco preparó un extracto del páncreas de un perro y buey para demostrar que los mismos eran capaces de revertir la hiperglucemia, incluso uno de los preparados era tan potente que uno de los perros en experimento murió debido a la hipoglucemia, debido a la primera guerra mundial, las investigaciones de Paulesco no se pudieron publicar, pasando a publicarse recién en 1921, lo mismo paso con Zuelger, los efectos tóxicos de los extraídos excluían cualquier posibilidad de administración terapéutica (60).

En 1909 los doctores Pi Suñer y Ramon Turro publicaron los primeros trabajos experimentales de diabetes, que trato sobre la diabetes experimental y la dieta de los diabéticos, este apareció en las revistas de ciencias médicas de Cataluña el mismo año, y los autores refieren los mecanismos de regulación de la glicemia que en determinadas condiciones el simpático y las catecolaminas de la medula suprarrenal entran en juego (60).

Según los autores, la elevación de la glicemia se debe a la actuación de las hormonas de la médula suprarrenal y a la ejercida por las catecolaminas de la terminal sináptica (60).

A pesar de que teóricamente estaba próximo a resolver el problema de la diabetes, la verdad es que hasta la década de los 20, los diabéticos tenían pocas

posibilidades de sobrevivir. (60) Las dietas anoréxicas promovidas por el diabetólogo bostoniano Frederick M. Allen, solo conseguían prolongar pocos meses de vida. Los tratamientos existentes en poco diferían de los propuestos por Arateus, casi 200 años antes (60).

Otros descubrimientos relacionados con la diabetes también tuvieron lugar en la mitad del siglo, XIX. William Prout (1785-1859), asoció el coma a la diabetes; el oftalmólogo americano H.D. Noyes, observó que los diabéticos padecían de una forma de retinitis y Kussmaul (1822-1902), descubrió la cetoacidosis (60).

Sanger utilizó tres herramientas para conseguir armar el rompecabezas: la utilización de un marcador especial que se une a los grupos NH₂ libres; la hidrólisis fraccionada y la cromatografía en capa fina. El marcador empleado por Sanger fue el DNP (dinitrofenol) que se une al NH₂ terminal y resiste la hidrólisis. De esta manera, fraccionando la molécula de insulina en diferentes péptidos, marcando estos con DNP y produciendo la hidrólisis fraccionado y total de estos péptidos para identificar los aminoácidos (60).

En primer lugar, Sanger consiguió fraccionar la molécula de insulina en sus dos cadenas. Para ello, aprovechó el hecho de que los puentes disulfuro entre las mismas se pueden romper selectivamente por oxidación con ácido perfórmico. Después Sanger separó ambas cadenas por electroforesis. Demostró que una cadena se iniciaba con glicocola, mientras que la segunda se iniciaba por fenilalanina (60).

Sanger se concentró inicialmente sobre la cadena de glicocola. Sometiendo la cadena a hidrólisis parcial, marcando los fragmentos peptídicos con DNP, separando los mismos y analizándolos en busca de secuencia iguales en los diferentes fragmentos, Sanger y sus ayudantes demostraron que la secuencia inicial de la cadena de glicocola era: Glicocola-isoleucina-valina-ácido glutámico- ácido glutámico (60).

Procediendo de esta manera, Sanger llegó a conocer la secuencia completa de la cadena de glicocola. La cadena de fenilamina, con 30 aminoácidos era, con gran diferencia, el polipéptido más completo cuyo análisis no se había intentado jamás. Sanger abordó el problema empleando la misma técnica que la utilizaba para la cadena de glicocola, pero, además, empleó

enzimas proteolíticas que cortan los polipéptidos de forma selectiva (60).

En un año de trabajo, Sanger consiguió identificar y situar los aminoácidos de la cadena de fenilalanina. Tampoco fue fácil averiguar cómo se situaban los puentes disulfuro entre las dos cadenas. Sin embargo, Sanger y sus colaboradores encontraron la forma de hidrolizar las cadenas manteniendo intactos estos puentes. El análisis de los aminoácidos unidos a los puentes permitió, en último término llegar a la estructura de la insulina (60). Por esta magnífica proeza, Sanger recibió el premio Nobel de medicina en 1955. Se necesitaron 12 años más para descubrir que la insulina se excreta y se almacena como proinsulina, inactiva, que se escinde a insulina activa con sus cadenas y a un resto llamado péptido C y hasta la década de los 70 no se conoció con exactitud su estructura tridimensional (60).

Simultáneamente a los avances obtenidos en la dilucidación de la estructura 3D de la insulina y de su biosíntesis en los mamíferos, los biólogos moleculares aislaban los genes responsables de la producción de la proinsulina (Villa Komaroff, L. Y col. 1978) y pronto la industria farmacéutica vislumbró la posibilidad de obtener insulina humana por clonación de genes en bacterias (60).

La insulina humana ha sido el primer producto comercial de la clonación de genes y su éxito ha sido debido al pequeño tamaño de la molécula que hizo posible la síntesis de un gen (60).

La estrategia seguida para la producción de insulina humana recombinante fue la siguiente: En primer lugar, se sintetizaron químicamente las cadenas de ADN con las secuencias correspondientes a las cadenas de glicocola y fenilalanina, siendo necesarios 63 nucleótidos para la primera y 90 para la segunda más un triplete para señalar el fin de la traducción. Además, para facilitar la separación de los productos sintetizados, se añadió a cada gen el triplete correspondiente a la metionina (60).

Los genes sintéticos A y B se insertaron por separado en el gen bacteriano responsable de la p-galactosidasa y presente en un plásmido. Los plásmidos recombinantes se introdujeron en E. coli donde se multiplicaron, fabricando un ARNm que tradujo una proteína quimérica, en la que una parte de la secuencia de la b-galactosidasa estaba unida por una metionina a la cadena de glicocola o de fenilalanina de la insulina. Como ninguna de las cadenas de

insulina contiene metionina, esto se aprovechó para separar las cadenas de la insulina del resto de proteína quimérica rompiéndola con bromuro de cianógeno que destruye la metionina. Después de purificadas, las cadenas se unieron mediante una reacción que forma puentes disulfuro (60).

Descubrimiento de la insulina

La insulina fue descubierta en el verano 1921 por Sir Frederick Grant Banting como consecuencia de una serie de experimentos realizados en la cátedra del Prof. Jhon J.R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto (60).

Banting había mostrado ya mucho interés por la diabetes y había seguido de cerca los trabajos de Sahfer y otros, quienes habían observado que la diabetes estaba ocasionada por la carencia de una proteína originada en las células de los islotes de Langerhans y que habían denominado insulina. Shafer suponía que la insulina controlaba el metabolismo del azúcar en la sangre y su eliminación por la orina, de tal forma que su carencia ocasionaba una excreción urinaria aumentada. Sin embargo, sus intentos por suplir esta deficiencia de insulina administrando a los pacientes diabéticos extractos de páncreas habían fracasado, probablemente debido a la presencia de enzimas proteolíticas en los extractos pancreáticos (60).

Dándole vueltas al problema, en 1921, Banting leyó una publicación de un tal Moses Barón en la que se demostraba que la ligadura del conducto pancreático ocasionaba la degeneración de las células productoras de la tripsina, mientras que los islotes de Langerhans permanecían intactos (60).

Banting consiguió convencer a MacLeod para que, durante las vacaciones de éste le asignara un ayudante y le permitiera utilizar sus laboratorios. Charles Best, estudiante de Química fue el encargado de aislar la presunta proteína. En tan solo 9 semanas, luchando contra reloj, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, provocaron una diabetes experimental en otros perros, y, una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o anulaba la glucosuria de los segundos. Habían descubierto la insulina (60), como consecuencia de este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el

Premio Nobel de Medicina, Banting protestó porque MacLeod compartiera el premio en lugar de Best, y repartió con este último su parte del Nobel (60).

La estructura de la insulina

El siguiente hito en la historia de la insulina fue la dilucidación de su estructura, proeza realizada en 1954 por Frederick Sanger y sus colaboradores de la Universidad de Cambridge. Sanger estaba interesado por la estructura de las proteínas, eligiendo la insulina por ser una de las pocas que podía ser conseguida en estado razonablemente puro, por conocerse ya su composición química y peso molecular y porque la actividad de la misma debía estar ligada a algún componente estructural (60).

La insulina es una molécula muy pequeña: sólo contiene 254 átomos de carbono, 337 de hidrógeno, 65 de nitrógeno, 75 de oxígeno y 6 de azufre. Además, desde los trabajos de Fisher se sabía que, de los 24 aminoácidos posibles, 17 están presentes en la insulina (60).

El trabajo realizado por Sanger consistió en dilucidar no solo la estructura total de la molécula de insulina, sino también el orden en el que se alinean las distintas subunidades de aminoácidos (60). Esta secuencia es crucial: un solo cambio en la posición de un aminoácido dentro de la molécula puede hacer cambiar la funcionalidad de la proteína. Para conseguir esto, Sanger utilizó el método tradicional empleado por los químicos para estudiar las grandes moléculas romperlas en fragmentos y colocarlas nuevamente juntas como las piezas de un rompecabezas. La rotura de la molécula sirve para identificar los aminoácidos, pero no dice nada acerca de cómo están ordenados (60).

Desarrollo del cerdo transgénico con páncreas biocompatibles

Los desarrollos de la ingeniería genética hacen posible la obtención de cerdos transgénicos en los que se ha insertado la información genética necesaria para crear un páncreas biocompatible. La técnica es la siguiente (60):

- Aislamiento de los genes que codifican los tejidos pancreáticos y sus productos de secreción.
- Corrección de errores genéticos.

- Inserción de los genes corregidos en un óocito de cerdo.
- Implantación del oocito en el útero de una cerda gestante.
- Sacrificio del cerdo transgénico al año del nacimiento.
- Trasplante de páncreas.

Desarrollo de cultivos auto-logos de órganos

Los factores de diferenciación y crecimiento que regulan la organogénesis son conocidos en su totalidad. Se desarrollan medios y técnicas de cultivo de órganos en laboratorios situados en órbitas para conseguir gravedad 0. La técnica seguida es la siguiente: después de corregir los errores genéticos del diabético, su DNA es insertado en un ovocito humano. Mediante la adición de factores específicos de diferenciación y crecimiento, el oocito evoluciona a un páncreas que es posteriormente trasplantado (60).

Alternativamente, el páncreas completo puede ser sustituido de islotes puros procedentes de cultivos de células pancreáticas manipuladas para corregir los errores. El trasplante se lleva a cabo según la técnica seguida por Shapiro y Col en 2000 sin la necesidad de tratar los pacientes trasplantados con inmunosupresores (60).

CAPÍTULO III

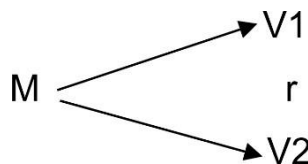
MARCO METODOLÓGICO

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El tipo de investigación que se tuvo en cuenta en este estudio fue el propuesto por Supo J (62), quien señala cuatro tipos de investigación: Según las variables de interés fue de tipo descriptivo y analítico porque se puso a prueba la hipótesis para establecer la influencia de los hipoglicemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en estudio. Según la intervención del investigador fue de tipo observacional correlacional porque se estableció la relación entre las variables de estudio. Según la planificación de la toma de datos fue retrospectiva porque se realizó con datos ya acontecidos. Según el número de ocasiones en que se midió la variable de estudio fue transversal puesto que las variables se midieron en un momento determinado.

3.2. DISEÑO Y ESQUEMA DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño fue transversal, ya que se centró en analizar las variables en un periodo de tiempo (62).



3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estuvo constituida por todos los 141 pacientes que fueron diagnosticados de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) con comorbilidad de diabetes mellitus del año 2016 al 2020.

El tamaño de la muestra se determinó con la fórmula estadística de población finita. El esquema fue el siguiente:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{E^2(N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

Donde:

N: Población (141).

Z: Nivel de confianza (1.96).

E: Máximo error permitido (0.05).

p: Proporción de la población a medir y que tiene característica de interés (0.5).

q: Proporción de la población que no tiene característica de interés (0.5).

n: Tamaño de muestra.

Calculando la muestra:

$$n = \frac{(141) (1.96)^2 (0.5) (0.5)}{(0.05)^2 (141-1) + (1.96)^2 (0.5) (0.5)}$$

$$n = \frac{135.4164}{0.35 + 0.96}$$

$$n = \frac{135.4164}{1.3134}$$

$$n = 103$$

Por lo tanto, el tamaño muestral se conformó por 103 pacientes diagnosticados de Tuberculosis pulmonar sensible BK (+) con comorbilidad de Diabetes Mellitus, de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, del año 2016 al 2020. La muestra se determinó con el muestreo probabilístico aleatorio simple y se incluyeron la totalidad de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión hasta completar el tamaño de muestra (62).

Criterio de inclusión: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) con comorbilidad de Diabetes Mellitus de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, del año 2016 al 2020.

Criterio de exclusión: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) con comorbilidad de Diabetes Mellitus de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, del año 2016 al 2020, que además presentaron otras comorbilidades añadidas. Además de los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión antes señalados.

3.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se elaboró un cuestionario para recolectar los datos que fueron recopilados de las historias clínicas de los pacientes seleccionados por cada año considerado para el estudio (62).

3.5. TÉCNICAS DE RECOJO, PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE DATOS

3.5.1. Técnica

Se elaboró un cuestionario para recolectar los datos que fueron recopilados de las historias clínicas de los pacientes seleccionados por cada año considerado para el estudio (62).

3.5.2. Procesamiento

Para la recolección de datos del presente trabajo de investigación se empleó los siguientes instrumentos:

- Se elaboró el cuestionario considerando los indicadores de las variables.
- Se aplicó una prueba piloto al 20% de historias clínicas de pacientes que tuvieron tuberculosis con comorbilidad de diabetes mellitus en el Centro de Salud de 7 de Junio (población análoga) a fin de determinar la validez y confiabilidad del instrumento de investigación.
- El cuestionario se aplicó en el establecimiento de salud (Centro de Salud de San Fernando) en reuniones de trabajo en el consultorio de atención a los pacientes con tuberculosis. El cuestionario estuvo estructurado para una duración de 30 minutos y se aplicó por personal profesional del establecimiento incluido el investigador, previamente capacitados para tal fin.
- Se realizó una revisión de cada cuestionario para verificar su correcto llenado. Una vez recolectada la información se procedió a codificarla para un mejor orden y control con la finalidad de procesarlas.

3.5.3. Presentación de datos

La información ya procesada fue ingresada en el paquete Estadístico SPSS Versión 22.0 que permitió la obtención de una base de datos y tablas de frecuencias.

La elaboración de cuadros y gráficos se realizaron mediante el programa Informático EXCEL por su mejor manejo y versatilidad.

Para analizar los resultados se tuvo en cuenta los objetivos, hipótesis y variables, con ayuda de la estadística descriptiva con la cual se realizó la construcción de tablas y gráficos que permitió interpretar los resultados que se obtuvieron de manera descriptiva e inferencial para explicar las tablas de frecuencias y los porcentajes que se obtengan.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DEL TRABAJO DE CAMPO CON APLICACIÓN ESTADÍSTICA

Tabla 1. Influencia de la regularidad del tratamiento de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

	<u>Regularidad del tratamiento</u>					
	No		Si		Total	
Medicamentos	N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	9	9	16	16	25	24
Regularidad Individual		(36%)		(64%)		(100%)
Glibenclamida/Metformina	12	12	61	59	73	71
Regularidad Individual		(16.43%)		(83.57%)		(100%)
Insulina NPH	2	2	3	3	5	5
Regularidad Individual		(40%)		(60%)		(100%)
Total	23	22	80	78	103	100

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 1, Identifica la influencia de la regularidad del tratamiento con los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando, lo cual evidencia que la combinación Glibenclamida/Metformina, fue la que con más regularidad se tomó con un 59% en comparación general, confirmada en forma individual en 83.57%, seguido de la Glibenclamida con un 16% general y 64% en forma individual, y de Insulina NPH en un 3% en la general y 60% en la individual. La irregularidad del tratamiento se identificó de la misma manera con la combinación Glibenclamida /Metformina en un 12%, seguido de Glibenclamida en un 9%, y de insulina NPH en un 2%. Pero al verlo en forma individual la irregularidad es mayor con la Insulina NPH 40%, seguido de la Glibenclamida 36%, y la combinación Glibenclamida /Metformina en un 16.43%.

Tabla 2. Influencia de los hipoglicemiantes sobre la negativización del BK en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Medicamentos	BK						Negativización Total			
	BK (+)		BK (++)		BK (+++)		1° Fase		2° Fase	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	7	6.8	10	9.7	8	7.8	21	20.4	4	3.9
Neg Individual		28%		40%		32%		81.6%		18.4%
Glibenclamida Metformina	30	29.1	24	23.3	19	18.4	60	58.3	13	12.6
Neg Individual		41%		32.87%		26.13		82.20%		17.8%
Insulina NPH	3	2.9	0	0.0	2	1.9	5	4.9	0	0.0
Neg Individual		60%		0%		40%		100%		

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 2, identifica la influencia de los hipoglicemiantes sobre la negativización del BK en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando, lo cual evidencia que la negativización en la primera fase, fue más contundente con Insulina NPH 100% seguido de la combinación Glibenclamida/Metformina en un 82.20%, y de la Glibenclamida en un 81.6%. Es destacable que la negativización en la segunda fase con la combinación Glibenclamida/Metformina es de 17.8% y la Glibenclamida 18.4%, presentándose todavía aun dependiendo de la severidad de la baciloscopia. Sin embargo, no sucede lo mismo con la Insulina NPH, la cual no presenta ninguna negativización en la segunda fase, sin importar la severidad de la baciloscopia.

Un dato para tener en cuenta es la baciloscopia al ingreso del diagnóstico, lo cual evidencia una carga bacilar conjunta entre los de BK (++) y BK (+++) hasta un 70.4%.

Lo anterior se corrobora con el estudio de Solano N. donde la carga bacilar en pacientes diabéticos entre (++) y (+++) fue del 76%.

Así mismo, en el estudio de Alisjahbana, B et al. donde concluye que después de 2 meses, los resultados del examen microscópico de esputo fueron positivos con mayor frecuencia en pacientes diabéticos (18,1% frente a 10,0%).

De la misma forma el estudio realizado tiene congruencia con Stoffel C. el cual refiere que el riesgo de persistencia de la baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento era mayor en los pacientes diabéticos (DM), con alta carga de baciloscopia al momento del diagnóstico.

En ese sentido el estudio de Álvarez T. refiere que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dichos antibióticos con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia, lo cual explicaría los resultados obtenidos en el estudio.

Tabla 3. Influencia de la regularidad del tratamiento de los hipoglicemiantes sobre la negativización del BK en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Tratamiento regular	BK						Negativización				Total		
	BK (+)		BK (++)		BK (+++)		1° Fase		2° Fase		N°	%	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%			
Glibenclamida	No	0	0.0	6	5.8	3	2.9	7	6.8	2	1.9	9	8.7
									77.7%	22.3%		100%	
	Si	7	6.8	4	3.9	5	4.9	14	13.6	2	1.9	16	15.5
									87.5%	12.5%		100%	
Glibenclamida/ Metformina	No	5	4.9	5	4.9	2	1.9	10	9.7	2	1.9	12	11.7
									83.3%	16.7%		100%	
	Si	25	24.3	19	18.4	17	16.5	50	48.5	11	10.7	61	59.2
									81.96%	18.04%		100%	
Insulina NPH	No	2	1.9	0	0.0	0	0.0	2	1.9	0	0.0	2	1.9
									100%			100%	
	Si	1	1.0	0	0.0	2	1.9	3	2.9	0	0.0	3	2.9
									100%			100%	

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 3, identifica la influencia de la regularidad del tratamiento de los hipoglicemiantes sobre la negativización del BK en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando, lo cual evidencia que la negativización en la primera fase, con regularidad o irregularidad con insulina NPH de tratamiento fue del 100%. En el caso de la combinación Glibenclamida/Metformina es de notar que la irregularidad mostró una negativización de 83.3% por encima de los regulares en un 81.96%, seguido de la Glibenclamida la cual mostró con tratamiento regular una negativización 87.5% en la primera fase en comparación con el tratamiento irregular que alcanzó un 77.7%.

Lo anterior se corrobora con el estudio de Stoffel C. donde refiere que el resultado evidenció que el riesgo de persistencia de la baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento era mayor en los pacientes diabéticos (DM), con alta carga de baciloscopia al momento del diagnóstico.

Y si se tiene en cuenta la regularidad de los tratamientos antes mencionados con el uso de sulfonilureas y biguanidas como lo manifiesta Álvarez T. en su estudio que refiere que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

La regularidad del tratamiento conlleva un control y evaluación constante de los mismos, como lo manifiesta Van Crevel R, que refiere con respecto al tratamiento antituberculoso, que la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay DM.

Tabla 4. Influencia de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglicemiantes	Condición de egreso									
	Curado		Abandono		Fracaso		Fallecido		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	16	15.5	9	8.7	0	0.0	0	0.0	25	24.3
% Individual		64%		36%						100%
Glibenclamida/Metformina	63	61.2	6	5.8	0	0.0	4	3.9	73	70.9
% Individual		86.3%		8.2%				5.5%		100%
Insulina NPH	5	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	4.9
% Individual		100%								100%
Total	84	81.6	15	14.6	0	0.0	4	3.9	103	100.0

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 4, identifica la influencia de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso, que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando, lo cual evidencia que la mayor cantidad de curados fue más con la combinación Glibenclamida/Metformina en un 61.2%, seguido de la Glibenclamida en un 15.5%, y de la insulina NPH en un 4.9% en la estadística general. Sin embargo, en la individual el mayor porcentaje de curados está con el tratamiento insulina NPH al 100%, seguido de la combinación Glibenclamida/Metformina al 86.3% y Glibenclamida al 64%. Es también importante resaltar que la mayor cantidad de abandonos fueron con el uso de la Glibenclamida en un 8.7% en la general, pero en la individual hasta un 36%, seguido de la combinación Glibenclamida/Metformina en 5.8% en la general y 8.2% en la individual. Es destacable que con el tratamiento de Insulina NPH no se presentaron abandonos, fracasos ni fallecidos. La combinación Glibenclamida/Metformina fue la única que presentó fallecidos en un 3.9%.

Es reconocido que los abandonos al tratamiento de tuberculosis no se evidenciaron con el uso de insulina, lo que si se demostró con los hipoglicemiantes orales como lo detalla también Álvarez T. en su estudio que refiere que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

Lo anterior se corrobora con la condición de egreso de los pacientes con tratamiento de tuberculosis y consumo de hipoglicemiantes orales y su seguimiento para evitar los abandonos, como lo menciona Van Crevel R, que refiere con respecto al tratamiento antituberculoso, la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay DM.

Tabla 5. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglicemiantes/ Regularidad del tratamiento		Condición de egreso									
		Curado		Abandono		Fracaso		Fallecido		Total	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	No	0	0.0	9	8.7	0	0.0	0	0.0	9	8.7
	% individual			100%							100%
Glibenclamida/Metformina	Si	16	15.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	15.5
	% individual		100%								100%
Glibenclamida/Metformina	No	8	7.8	4	3.9	0	0.0	0	0.0	12	11.7
	% individual		66.6%	33.4%							100%
Insulina NPH	Si	55	53.4	2	1.9	0	0.0	4	3.9	61	59.2
	% individual		90.1%	3.3%				6.56%			100%
Insulina NPH	No	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.9
	% individual		100%								100%
Insulina NPH	Si	3	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.9
	% individual		100%								100%
Total		84	81.6	15	14.6	0	0.0	4	3.9	103	100.0

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 5, identifica la influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso, que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando, lo cual evidencia que en los pacientes con regularidad de tratamiento de hipoglicemiantes la mayor cantidad de curados fue más con la combinación Glibenclamida/Metformina en un 53.4%, seguido de la Glibenclamida en un 15.5%, y de la insulina NPH en un 2.9%. en la general, pero de forma individual los curados al 100% son los que usaron Insulina NPH, de igual manera con el uso de Glibenclamida y con un 90.1% de la combinación Glibenclamida/Metformina. Por otro lado, los que no tuvieron regularidad en el tratamiento con los hipoglicemiantes mostraron una curación en el caso de la combinación Glibenclamida /Metformina de un 7.8% seguido de la Insulina NPH en un 1.9%, y sin ningún caso en los de Glibenclamida, en la general, pero en la individual los curados son al 100% con

insulina NPH, seguido de un 66.6% de la combinación Glibenclamida /Metformina. Asimismo, los abandonos se dieron el grupo de los que fueron irregulares en el tratamiento de Glibenclamida en un 8.7% seguido de la combinación Glibenclamida /Metformina en un 3.9%, sin ningún caso en el grupo de Insulina NPH, en la general. Sin embargo, en la individual el 100% de abandonos es con Glibenclamida seguido de un 33.4% de la combinación Glibenclamida/Metformina. En el caso del grupo de los fallecidos solo se dieron en los que tomaron tratamiento regular de la combinación Glibenclamida/Metformina en un 3.9%.

La irregularidad se vio mayormente con el uso de Glibenclamida y se correlaciono directamente con el número de abandonos al tratamiento de tuberculosis, así mismo con la combinación Glibenclamida /metformina su irregularidad determino un menor porcentaje de abandono al tratamiento de tuberculosis, lo que en el caso del uso de Insulina NPH fue nulo. Esto se correlaciona con el estudio de Álvarez T. que sostiene que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

Así mismo, se sostiene lo anterior con lo descrito con Van Crevel R, que refiere con respecto al tratamiento antituberculoso, la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay DM.

Tabla 6. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la prolongación del tratamiento que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglicemiante s/Regularidad del Tratamiento		Curado		Prolongamiento del tratamiento		Total	
		N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	No	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Si	16	15.5	0	0.0	16	15.5
Glibenclamida/Metformina	No	8	7.8	0	0.0	8	7.8
	Si	55	53.4	4	3.9	59	57.3
Insulina NPH	No	2	1.9	0	0.0	2	1.9
	Si	3	2.9	0	0.0	3	2.9
Total		84	81.6	4	3.9	88	85.4

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 6, identifica la influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la prolongación del tratamiento, que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando, lo cual evidencia que en los pacientes con regularidad de tratamiento de hipoglicemiantes la mayor cantidad de curados con prolongación del tratamiento solo se presentó con la combinación Glibenclamida/Metformina en un 3.9%. Los demás tratamientos de hipoglicemiantes no mostraron ninguna prolongación del tratamiento para la tuberculosis.

Esto se relaciona con lo descrito por Van Crevel R, donde refiere que, con respecto al tratamiento antituberculoso, la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay DM.

Tabla 7. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso y los controles altos de glicemia que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglicemiantes/ Regularidad del tratamiento		Condición de egreso								Controles altos de glicemia			
		Curado		Abandono		Fracaso		Fallecido		No		Si	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	No	0	0.0	9	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	8.7
													100%
% Individual	Si	16	15.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	3.9	12	11.7
													25%
% Individual													75%
Glibenclamida/Metformina	No	8	7.8	4	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	12	11.7
													100%
% Individual	Si	55	53.4	2	1.9	0	0.0	4	3.9	12	11.7	49	47.6
													9.7%
% Individual													80.3%
Insulina NPH	No	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.9
													100%
% Individual	Si	3	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.9	1	1.0
													6.6%
% Individual													33.4%
Total		84	81.6	15	14.6	0	0.0	4	3.9	18	17.5	85	82.5

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 7, identifica la influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso y los controles altos de glicemia, que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) en la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando, lo cual evidencia que en los pacientes con regularidad de tratamiento con Glibenclamida en condición de curados solo el 3.9% mantuvo niveles de glicemias normales, con un 11.7% de niveles altos de glicemia en la general. Lo interesante es que en la individual los pacientes con regularidad a Glibenclamida, el 75% mantuvo alto sus niveles de glicemia en todo el tratamiento. En el caso de los pacientes con regularidad de tratamiento con la combinación Glibenclamida Metformina en condición de curados solo el 11.7% tuvo niveles de glicemia normales. De la misma manera es notorio un 80.3% de casos con niveles altos de glicemia elevada en todo el tratamiento. En el caso de la Insulina de NPH solo el 1.9% mantuvo una glicemia normal en condición de curado, en la estadística general, pero si lo desglosamos individualmente es el que tuvo más control de la glicemia en un 66.6%.

Lo anterior se correlaciona con lo hallado por Balakrishnan, S. et al. en su estudio que refiere que preocupaba el hallazgo de que la mayoría de estos pacientes ya diagnosticados tenían DM mal controlada, definida como niveles de hemoglobina glicosilada mayores o iguales al 7%.

Tabla 8. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado y recaída que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglucemiantes/ Regularidad del Tratamiento	Curado				Recaída				
	No		Si		No		Si		
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
Glibenclamida	No	9	8.7	0	0.0	8	7.8	1	1.0
	Si	0	0.0	16	15.5	14	13.6	2	1.9
% Individual									12.5%
Glibenclamida/Metformina	No	4	3.9	8	7.8	11	10.7	1	1.0
	Si	6	5.8	55	53.4	54	52.4	7	6.8
% Individual									12.72
Insulina NPH	No	0	0.0	2	1.9	2	1.9	0	0.0
	Si	0	0.0	3	2.9	2	1.9	1	1.0
% Individual									33.3%
Total		19	18.4	84	81.6	91	88.3	12	11.7

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 8, identifica la influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado y recaída que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, lo cual evidencia que en los pacientes con regularidad de tratamiento de hipoglicemiantes la mayor cantidad de recaídas se obtuvo con la combinación Glibenclamida/Metformina en un 6.8%, con Glibenclamida en un 1.9%, y con Insulina NPH 1%, en la estadística general. En los resultados de forma individual la Insulina NPH muestra una recaída del 33.3%, en pacientes curados con tratamiento regular, seguido de la combinación Glibenclamida /Metformina con un 12.72% y Glibenclamida sola con un 12.5% finalmente.

Los resultados se correlacionan con lo manifestado por Niazi, A. donde concluye que en caso de que una persona con diabetes y tuberculosis activa esté mal controlada con agentes hipoglucemiantes orales, es necesario cambiar a insulina. La elección del régimen de insulina debe basarse en la eficacia, seguridad, tolerabilidad y conveniencia.

Tabla 9. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado, recaída, y sexo que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglicemiantes/ Regularidad del Tratamiento	Curado				Recaída				Sexo				
	No		Si		No		Si		Masculino		Femenino		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Glibenclamida	No	9	8.7	0	0.0	9	8.7	0	0.0	9	8.7	0	0.0
	Si	0	0.0	16	15.5	14	13.6	2	1.9	11	10.7	5	4.9
Glibenclamida/Metformina	No	4	3.9	8	7.8	11	10.7	1	1.0	6	5.8	6	5.8
	Si	6	5.8	55	53.4	54	52.4	7	6.8	29	28.2	32	31.1
Insulina NPH	No	0	0.0	2	1.9	2	1.9	0	0.0	0	0.0	2	1.9
	Si	0	0.0	3	2.9	2	1.9	1	1.0	2	1.9	1	1.0
Total		19	18.4	84	81.6	91	89.3	11	10.7	57	55.3	46	44.7

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 9, identifica la influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado, recaída y sexo que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, lo cual evidencia que en los pacientes con irregularidad de tratamiento a la Glibenclamida la mayor cantidad de casos no curados se obtuvo en pacientes del sexo masculino con un 8.7%, la irregularidad a la combinación Glibenclamida/Metformina mostró un 3.9% de no curados con un porcentaje compartido entre pacientes masculinos y femeninos en un 5.8%, en el caso del tratamiento irregular con Insulina NPH no se mostró pacientes no curados ni recaídas, sin embargo la irregularidad en pacientes femeninos no fue muy significativa.

Lo encontrado en el estudio, se asemeja a lo publicado por Sotelo N. en su estudio que no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto al sexo; al 85% de los pacientes. Sin embargo, se agrega lo manifestado por Novoa M. que refiere que los factores asociados o de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar la comorbilidad DM-TBC fueron el IMC como el más importante, seguido de tener contacto TBC, el sexo que estuvo más asociado fue el masculino, también se encontraron asociación con la edad ≥ 35 años.

Tabla 10. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado, recaída, y edad que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglicemiantes/ Regularidad Tto.		Curado				Recaída				Edad							
		No		Si		No		Si		0-11 años		12 a 17 años		18 a 59 años		60 a más años	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	No	9	8.7	0	0.0	9	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	8.7	0	0.0
	Si	0	0.0	16	15.5	14	13.6	2	1.9	0	0.0	2	1.9	10	9.7	4	3.9
Glibenclamida /Metformina	No	4	3.9	8	7.8	11	10.7	1	1.0	0	0.0	0	0.0	11	10.7	1	1.0
	Si	6	5.8	55	53.4	54	52.4	7	6.8	0	0.0	0	0.0	38	36.9	23	22.3
Insulina NPH	No	0	0.0	2	1.9	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.9	0	0.0
	Si	0	0.0	3	2.9	2	1.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0	3	2.9	0	0.0
Total		19	18.4	84	81.6	91	89.3	12	10.7	0	0.0	2	1.9	73	70.9	28	27.2

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 10, identifica la influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado, recaída y edad que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, lo cual evidencia que en los pacientes con irregularidad de tratamiento a la Glibenclamida la mayor cantidad de casos no curados se obtuvo en pacientes entre las edades de 18 a 59 años en un 8.7%, la irregularidad a la combinación Glibenclamida/Metformina mostró un 3.9% de no curados, pero se resalta que las recaídas fueron más en el grupo de tratamiento regular en un 6.8%, ambos dentro del grupo de las edades de 18 a 59 años. En el caso del tratamiento regular con Insulina NPH se mostró 1 solo paciente con recaída 1% en el grupo de 18 a 59 años de edad.

Estos resultados se correlacionan con Alisjahbana B et al. En su investigación: El efecto de la diabetes mellitus tipo 2 en la presentación y respuesta al tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Se obtuvo como resultados que la DM se diagnosticó en el 14,8% de los pacientes con TB y se asoció a una mayor edad y un mayor peso corporal.

Así mismo lo anterior se sostiene en lo manifestado por Sotelo N. que refiere que la edad media fue de 48.3 años ($DE \pm 17.2$), entre los grupos etarios, los de mayor frecuencia (52.3%) correspondieron a los de 50 y más años de edad.

Como también en el estudio de Novoa M. que refiere los factores asociados o de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar la comorbilidad DM-TBC fue la asociación con la edad ≥ 35 años.

Tabla 11. Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso, y contextura que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Hipoglicemiantes/ Regularidad Tto		Condición de egreso								Contextura					
		Curado		Abandono		Fracaso		Fallecido		Delgad		Eutrófico		Obeso	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Glibenclamida	No	0	0.0	9	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	8.7
	Si	16	15.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	15.5
Glibenclamida /Metformina	No	8	7.8	4	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	12	11.7
	Si	55	53.4	2	1.9	0	0.0	4	3.9	0	0.0	2	1.9	59	57.3
Insulina NPH	No	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.9
	Si	3	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.9
Total		84	81.6	15	14.6	0	0.0	4	3.9	0	0.0	2	1.9	101	98.1

Fuente: Base de datos del estudio.

La tabla 11, identifica la influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo II sobre la condición de egreso y contextura que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, lo cual evidencia que en los pacientes se evidenció obesidad al inicio en un 98% a los tres tratamientos, sin embargo la mayor cantidad de casos se obtuvo en pacientes a la combinación Glibenclamida/Metformina que mostró un 69% del total.

Estos resultados se correlacionan con Alisjahbana B et al. en su investigación: El efecto de la diabetes mellitus tipo 2 en la presentación y respuesta al tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Se obtuvo como resultados que la DM se diagnosticó en el 14,8% de los pacientes con TB y se asoció a una mayor edad y un mayor peso corporal.

Así mismo con lo manifestado por Novoa M, donde refiere que los factores asociados o de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar la comorbilidad DM-TBC fueron el IMC como el más importante.

4.2. PRUEBA DE HIPÓTESIS

Para evidenciar si existe Influencia significativa de los hipoglucemiantes orales y parenteral en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 – 2020, se aplicó la prueba estadística de chi cuadrado con un nivel de significancia de 5%. Para dicho proceso se ha tenido en cuenta el ritual de la significancia estadística propuesta por Supo, J. (62) quien en análisis de datos clínicos y epidemiológicos propone los siguientes pasos:

1. Planteamiento de hipótesis (nula y alterna).
2. Establecer un nivel de significancia.
3. Seleccionar el estadístico de prueba.
4. Lectura del p-valor.
5. Toma de decisiones – interpretación / Prueba de la hipótesis general.

Paso 1. Planteamos las hipótesis estadísticas

H₀ No existe influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

H₁ Existe influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Paso 2. Establecer el nivel de significancia

El nivel de significancia consiste en la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H₀). En esta investigación, el nivel de significancia que se tuvo en cuenta para rechazar la hipótesis nula (H₀), fue de: $\alpha < 5\%$ ($\alpha < 0.05$).

Paso 3. Elección del estadístico de prueba

La prueba estadística que se eligió para contrastar la hipótesis general fue la prueba de Chi cuadrado de independencia.

Al realizar los cálculos respectivos haciendo uso del programa SPSS versión 22 se ha obtenido los resultados que se indica a continuación:

Prueba de chi cuadrado

Hipoglicemiantes		Chi-cuadrado de Pearson	
orales y parenteral	Valor	df	Significación asintótica
Glibenclamida	12,947 ^a	2	0.002
Glibenc/metformina	9,263 ^a	2	0.010
Insulina NPH	1,189 ^a	2	0.6

Paso 4. Lectura del p-valor

De acuerdo con la significancia asintótica bilateral para el tratamiento con Glibenclamida se ha obtenido un p valor de ($p = 0,002$), para el tratamiento con Glibenclamida/metformina se ha obtenido un p valor de ($p = 0,010$), para el tratamiento con Insulina NPH se ha obtenido un p valor de ($p = 0,6$).

Paso 5. Toma de decisiones

La toma de decisión se hizo teniendo en cuenta que: Si $\alpha > 0.05$, entonces se acepta la hipótesis nula (H_0). Si $\alpha < 0.05$, entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0).

Como el p valor de la significancia estadística es ($p = 0,002$) para el tratamiento con Glibenclamida, ($p=0,010$) para el tratamiento Glibenclamida/metformina, y ($p = 0.6$) para el tratamiento con Insulina NPH, entonces se cumple que si $\alpha > 0.05$, se acepta la hipótesis nula (H_0) y se rechaza la hipótesis alterna (H_1).

Interpretación:

Como el valor de la significancia estadística (valor crítico observado) es ($p = 0,002$) para el tratamiento con Glibenclamida, y ($p=0.010$) para el tratamiento con Glibenclamida/metformina se cumple que si $\alpha < 0.05$, entonces aceptamos la hipótesis alternativa (H_1), y rechazamos la hipótesis nula (H_0) es decir que el

tratamiento con hipoglicemiantes tiene una influencia significativa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Prueba de la Hipótesis Específica 1

Paso 1. Planteamos las hipótesis estadísticas

H₀ No existe influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

H₁ Existe influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Paso 2. Establecer el nivel de significancia

En esta investigación, el nivel de significancia que se tuvo en cuenta para rechazar la hipótesis nula (H₀), fue de: $\alpha < 5\%$ ($\alpha < 0.05$).

Paso 3. Elección del estadístico de prueba

La prueba estadística que se eligió para contrastar la hipótesis específica 1 fue la prueba de Chi cuadrado de independencia.

Al realizar los cálculos respectivos haciendo uso del programa SPSS versión 22 se ha obtenido los resultados que se indica a continuación:

Prueba de chi cuadrado

Hipoglicemiantes orales	Valor	df	Chi-cuadrado de Pearson Significación asintótica
Glibenclamida	12,947 ^a	2	0.002
Glibenc/metformina	9,263 ^a	2	0.010

Paso 4. Lectura del p-valor

De acuerdo con la significancia asintótica bilateral para el tratamiento con Glibenclamida se ha obtenido un p valor de ($p = 0,002$), y para el tratamiento con Glibenclamida/metformina un p valor de ($p = 0,010$).

Paso 5. Toma de decisiones

La toma de decisión se hizo teniendo en cuenta que: Si $\alpha > 0.05$ entonces se acepta la hipótesis nula (H_0). Si $\alpha < 0.05$, entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0).

Como el p valor de la significancia estadística para el tratamiento con Glibenclamida es ($p = 0,002$), para el tratamiento con Glibenclamida/metformina es ($p = 0,010$) entonces se cumple que Si $\alpha < 0.05$ entonces se acepta la hipótesis alterna (H_1).

Interpretación

Como el valor de la significancia estadística (valor crítico observado) para el tratamiento con Glibenclamida es ($p = 0,002$) y para el tratamiento Glibenclamida/metformina es ($p = 0,010$) entonces se acepta la hipótesis alterna (H_1). Es decir que existe influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

Prueba de la Hipótesis Específica 2

Paso 1. Planteamos las hipótesis estadísticas

H₀ No Existe influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (insulina) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

H₁ Existe influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (insulina) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

Paso 2. Establecer el nivel de significancia

En esta investigación, el nivel de significancia que se tuvo en cuenta para rechazar la hipótesis nula (H₀), fue de: $\alpha < 5\%$ ($\alpha < 0.05$).

Paso 3. Elección del estadístico de prueba

La prueba estadística que se eligió para contrastar la hipótesis específica 2 fue la prueba de Chi cuadrado de independencia.

Al realizar los cálculos respectivos haciendo uso del programa SPSS versión 22 se ha obtenido los resultados que se indica a continuación:

Prueba de chi cuadrado

Hipoglicemiantes parenterales	Valor	df	Chi-cuadrado de Pearson Significación asintótica
Insulina NPH	1,189 ^a	2	0.6

Paso 4. Lectura del p-valor

De acuerdo con la significancia asintótica bilateral para el tratamiento con Insulina NPH se ha obtenido un p valor de ($p= 0,6$).

Paso 5. Toma de decisiones

La toma de decisión se hizo teniendo en cuenta que: Si $\alpha > 0.05$ entonces se acepta la hipótesis nula (H_0). Si $\alpha < 0.05$, entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0).

Como el p valor de la significancia estadística para el tratamiento con Insulina NPHes ($p = 0,6$), entonces se acepta la hipótesis nula (H_0).

Interpretación

Como el valor de la significancia estadística (valor crítico observado) para el tratamiento con Insulina NPH es ($p = 0,6$), se cumple que $\alpha > 0.05$, entonces rechazamos la hipótesis alternativa (H_1), y aceptamos la hipótesis nula (H_0), es decir que no existe influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (insulina) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. CONTRASTACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRABAJO DE CAMPO

El tratamiento con hipoglucemiantes en pacientes con la comorbilidad diabetes-tuberculosis es fundamental para la evolución del tratamiento de tuberculosis, es por ello que se debe definir un esquema de manejo de la diabetes en este tipo de pacientes para evitar las implicancias de recaídas o resistencias a los tratamientos de tuberculosis.

Tanto el impacto potencial de la DM en el éxito del tratamiento de la TB, como las estrategias de tratamiento adecuado para aquellos que tienen las dos enfermedades merece una investigación particular, teniendo en consideración las características socio-demográficas de cada región. Las personas con DM tienen más probabilidades de fracasar en el tratamiento y de morir durante el tratamiento de la TB, que otros (2).

Debe tenerse presente que al ser la TB un estado de inflamación crónica, puede exacerbar la hiperglucemia o favorecer su aparición (2). Para determinar si existe una influencia de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, se revisaron las historias clínicas de 103 pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) con comorbilidad de Diabetes Mellitus tipo II.

Los hipoglucemiantes que se tuvieron en cuenta en esta investigación fueron los hipoglucemiantes orales, y los hipoglucemiantes parenterales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II con comorbilidad de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando.

Según los resultados obtenidos se evidencia que la regularidad del tratamiento con hipoglucemiantes orales, como Glibenclamida alcanzó el 64%, y la combinación Glibenclamida/metformina el 83.57%. Así mismo, los hipoglucemiantes parenterales como la Insulina NPH, presenta una regularidad del 60%. (Tabla1)

Lo anterior se correlaciona con el estudio de Niazi A., donde concluye que en caso de que una persona con diabetes y tuberculosis activa, esté mal controlada con agentes hipoglucemiantes orales, es necesario cambiar a insulina. La elección del régimen de insulina debe basarse en la eficacia, seguridad, tolerabilidad y conveniencia. Y aquí se demuestra la preferencia de los especialistas por el uso los hipoglicemiantes orales, y combinaciones antes de la aplicación de Insulina.

Así mismo, lo anterior se contradice con el estudio del Instituto Nacional de Salud, donde manifiesta que las revisiones de Riza y Niazi abordan la posibilidad de insulina como primera línea sin embargo no presentan evidencia robusta al respecto.

Respecto a la Influencia de los hipoglicemiantes sobre la negativización delBk en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando se encontró que los hipoglicemiantes orales como la Glibenclamida negativizó en 81.6%, mientras que la combinación Glibenclamida/metformina alcanzó el 82.20% ambas en la primera fase. Y los hipoglucemiantes parenterales como la Insulina NPH un 100% de negativización en la primera fase. (Tabla 2)

Así mismo, en el estudio de Alisjahbana, B et al. donde concluye que después de 2 meses, los resultados del examen microscópico de esputo fueron positivos con mayor frecuencia en pacientes diabéticos (18,1% frente a 10,0%).

De la misma forma el estudio realizado tiene congruencia con Stoffel C. el cual refiere que el riesgo de persistencia de la baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento era mayor en los pacientes diabéticos (DM), con alta carga de baciloscopia al momento del diagnóstico.

En ese sentido el estudio de Álvarez T. refiere que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dichos antibióticos con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia, lo cual explicaría los resultados obtenidos en el estudio.

En relación a Influencia de la regularidad del tratamiento de los hipoglicemiantes sobre la negativización del BK en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando se obtuvo que los hipoglucemiantes orales en forma regular, negativizaron en un 87.5% para la Glibenclamida, y 81.96% para la combinación Glibenclamida/metformina. Los hipoglucemiantes parenterales con la Insulina NPH alcanzo el 100%. (Tabla 3)

Lo anterior se corrobora con el estudio de Stoffel C. donde refiere que el resultado evidenció que el riesgo de persistencia de la baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento era mayor en los pacientes diabéticos (DM), con alta carga de baciloscopia al momento del diagnóstico.

Y si se tiene en cuenta la regularidad de los tratamientos antes mencionados con el uso de sulfonilureas y biguanidas como lo manifiesta Álvarez T. en su estudio que refiere que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

La regularidad del tratamiento conlleva un control y evaluación constante de los mismos, como lo manifiesta Van Crevel R, que refiere con respecto al tratamiento antituberculoso, que la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay DM.

En función a la influencia de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, dio como resultado que los hipoglucemiantes orales como la Glibenclamida presentó una Curación de 64% y un abandono de 36%, frente a la combinación Glibenclamida/metformina con un 86.3% de curación y un 8.2% de abandono, siendo los hipoglucemiantes parenterales con

la Insulina NPH con un 100% de curación, sin presentar abandonos. (Tabla 4)

Es reconocido que los abandonos al tratamiento de tuberculosis no se evidenciaron con el uso de insulina, lo que si se demostró con los hipoglicemiantes orales como lo detalla también Álvarez T. en su estudio que refiere que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

Lo anterior se corrobora con la condición de egreso de los pacientes con tratamiento de tuberculosis y consumo de hipoglicemiantes orales y su seguimiento para evitar los abandonos, como lo menciona Van Crevel R, que refiere con respecto al tratamiento antituberculoso, la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay Diabetes Mellitus.

En relación a la Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible Bk (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, nos mostró que los pacientes con hipoglucemiantes orales la irregularidad con Glibenclamida el 100% abandonó, entre tanto la combinación Glibenclamida/metformina del total de irregularidad el 66.6% se curó igualmente, y solo el 33.4% abandonó. En relación a los hipoglucemiantes parenterales con la Insulina NPH no hubo abandonos (Tabla 5). Esto se correlaciona con el estudio de Álvarez T. que sostiene que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

Así mismo, se sostiene lo anterior con lo descrito con Van Crevel R, que refiere con respecto al tratamiento antituberculoso, la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los

pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay comorbilidad.

Con respecto a la Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes mellitus tipo II sobre la prolongación del tratamiento que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible bk (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, se obtuvo que solo los pacientes con hipoglucemiantes orales en este caso la Glibenclamida/metformina el 3.9% siendo regulares, tuvieron prolongación del tratamiento. (Tabla 6)

Esto se relaciona con lo descrito por Van Crevel R, donde refiere que aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay Diabetes Mellitus.

En el caso de la Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de egreso y los controles altos de glicemia que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, mostró que los hipoglucemiantes orales como a pesar de la regularidad la Glibenclamida presenta un 75% de glicemia alta, y la combinación Glibenclamida/metformina de un 80.3%. En cambio, los hipoglucemiantes parenterales con la insulina NPH presentó un 33.4% de glicemias altas en el tratamiento. (Tabla 7)

Lo anterior se correlaciona con lo hallado por Balakrishnan, S. et al., en su estudio que refiere que preocupaba el hallazgo de que la mayoría de estos pacientes ya diagnosticados tenían DM mal controlada, definida como niveles de hemoglobina glicosilada mayores o iguales al 7%.

En relación a la Influencia de la regularidad de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II sobre la condición de curado y recaída que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible bk (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, se obtuvo que los hipoglucemiantes orales a pesar de la regularidad, la Glibenclamida presentó una recaída del 12.5%, frente a la combinación Glibenclamida/metformina con un

12.72%. Los hipoglucemiantes parenterales como la Insulina NPH presentó un 33.3% de recaída. (Tabla 8)

Los resultados se correlacionan con lo manifestado por Niazi, A. donde concluye que en caso de que una persona con diabetes y tuberculosis activa esté mal controlada con agentes hipoglucemiantes orales, es necesario cambiar a insulina. La elección del régimen de insulina debe basarse en la eficacia, seguridad, tolerabilidad y conveniencia.

5.2. CONTRASTACIÓN DE LA HIPÓTESIS GENERAL

Esta investigación tuvo como hipótesis general establecer si existe influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Los resultados que dan respuesta a la hipótesis general, nos demuestran que el valor de la significancia estadística (valor crítico observado) es ($p = 0,002$) para el tratamiento con Glibenclamida, y ($p=0.010$) para el tratamiento con Glibenclamida/metformina se cumple que si $\alpha < 0.05$, entonces aceptamos la hipótesis alternativa (H_1), y rechazamos la hipótesis nula (H_0) es decir que el tratamiento con hipoglicemiantes tiene una influencia significativa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

Esto se relaciona con lo manifestado por Van Crevel R, que refiere con respecto al tratamiento antituberculoso, que la DM se asocia con un mayor riesgo de resistencia a los medicamentos, menor exposición a los medicamentos antituberculosos, fracaso del tratamiento y tuberculosis recurrente. Por tanto, los pacientes necesitan una evaluación cuidadosa antes, durante y posiblemente después del tratamiento antituberculoso. Aunque no se han realizado estudios, el tratamiento antituberculoso también puede tener que prolongarse o intensificarse en términos de régimen o dosis de fármaco si hay comorbilidad Diabetes-Tuberculosis.

En cuanto a la hipótesis específica 1, como el valor de la significancia

estadística (valor crítico observado) para el tratamiento con Glibenclamida es ($p = 0,002$) y para el tratamiento Glibenclamida/metformina es ($p = 0,010$) entonces se acepta la hipótesis alterna (H_1). Es decir que existe influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

Esto se correlaciona con el estudio de Álvarez T. que sostiene que este comportamiento está al parecer relacionado con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la diabetes, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia.

Respecto a la hipótesis específica 2, los resultados como el valor de la significancia estadística (valor crítico observado) para el tratamiento con Insulina Nph es ($p = 0,6$), se cumple que $\alpha > 0.05$, entonces rechazamos la hipótesis alternativa (H_1), y aceptamos la hipótesis nula (H_0), es decir que no existe influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (insulina) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

Así mismo, lo anterior se contradice con el estudio del Instituto Nacional de Salud, donde manifiesta que las revisiones de Riza y Niazi abordan la posibilidad de insulina como primera línea sin embargo no presentan evidencia robusta al respecto.

5.3. APOORTE CIENTÍFICO

El uso de hipoglucemiantes en pacientes diabéticos, que a su vez se encuentran en tratamiento de tuberculosis, es un reto debido a las connotaciones que determinará el futuro de la enfermedad infecciosa, y sus posteriores complicaciones. A pesar de muchas publicaciones donde especifican el uso de Insulina en estos casos, el uso de los hipoglucemiantes orales ha ido en aumento, lo que ha conllevado a evaluar su efectividad en esta comorbilidad.

El Centro de Salud de San Fernando no es ajeno a este manejo, y desde varios años hemos visto el aumento de uso de hipoglucemiantes orales en esta comorbilidad, dejándose de lado en muchas oportunidades el uso de la Insulina.

En este sentido el aporte científico de esta investigación se hace efectiva porque resulta necesario realizar una comparación de la influencia de los diferentes esquemas de manejo de la Diabetes Mellitus en la evolución del paciente con tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+), de tal manera que estos hallazgos contribuirían en la formación de nuevos planteamientos terapéuticos en esta comorbilidad.

CONCLUSIONES

Se concluye que existe una influencia significativa de los hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud de San Fernando 2016-2020 con un nivel de significancia de $\alpha < 0.05$, en relación con el tratamiento de Glibenclamida ($p=0.002$) y el tratamiento Glibenclamida/metformina ($p=0.010$).

En relación al objetivo específico 1, con un nivel de significancia de $\alpha < 0.05$, con el tratamiento de Glibenclamida ($p=0.002$) y el tratamiento Glibenclamida/metformina ($p=0.010$) señalan que existe influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016-2020.

En relación al objetivo específico 2, con un nivel de significancia de $\alpha < 0.05$, con el tratamiento de Insulina NPH ($p=0.6$) señala que no existe influencia significativa de los hipoglucemiantes parenterales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando 2016 - 2020.

De interés que la prolongación del tratamiento de tuberculosis, se notó solo con el uso de la combinación Glibenclamida/Metformina en forma regular, pero en muy pocos casos.

De relevancia que los controles de glicemia en el transcurso del tratamiento de tuberculosis fueron altos con todos los hipoglicemiantes a pesar de la regularidad del tratamiento.

De mucha importancia al notar que las recaídas se dieron en mayor porcentaje con el uso de la combinación Glibenclamida /Metformina, a pesar de la regularidad en su tratamiento.

De interés que la contextura de los pacientes en tratamiento de tuberculosis casi en su totalidad fue obesa, al ingreso al tratamiento.

SUGERENCIAS

Es importante sugerir a los colegas que se encargan del manejo de la Diabetes Mellitus a realizar mayores estudios con respecto a la comorbilidad tuberculosis/diabetes mellitus tipo II, y coordinar de manera integrada, la terapéutica del paciente, ya que nos podría explicar cuál es el tratamiento adecuado para cada paciente con esta patología. Como es notable en este estudio donde se prefiere el uso de los hipoglicemiantes orales en su gran mayoría.

A los profesionales del área de tuberculosis, coordinar con el área de nutrición, se sugiere el replanteamiento de la bolsa de alimentos para los diabéticos, la cual en la actualidad contiene los mismos alimentos que se dan para un paciente sin diabetes, con una cantidad de carbohidratos muy elevada.

A los responsables de las direcciones de tuberculosis y no transmisibles, de la región Ucayali se sugiere realizar evaluaciones periódicas de esta comorbilidad, y reuniones con los responsables de área de cada establecimiento de nivel primario para coordinar acciones sobre la mejora de la detección, atención y manejo, teniendo en cuenta su aumento paulatino de estas enfermedades.

A los responsables del área de Promoción de la Salud de San Fernando y de la Red Coronel Portillo coordinar acciones conjuntas con autoridades locales y líderes de la comunidad sobre la trascendencia e implicancias de esta comorbilidad, de tal manera elaborar estrategias de trabajo conjunto con metas establecidas y objetivos a corto, mediano, y largo plazo.

A los investigadores, seguir en la búsqueda de más información, reporte de casos y seguimiento de los mismos para compartir experiencias que conlleven a mejorar las estrategias de manejo de esta comorbilidad.

A los coordinadores de las diferentes áreas de transmisibles, no transmisibles, Promoción de la Salud, y Calidad del Centro de Salud de San Fernando difundir la norma del Ministerio de Salud en cuanto al manejo de la comorbilidad Diabetes Mellitus tipo II/tuberculosis, para que el personal de salud se relacione con el monitoreo no solamente de la tuberculosis, sino también con el control estricto de la glicemia en estos pacientes, ya sea con hipoglicemiantes orales o insulina NPH.

Al equipo de gestión del Centro de Salud, promover la reactivación de una atención integral e integrada en relación a estos pacientes con esta comorbilidad, ya que se hace preponderante la participación multidisciplinaria de los diversos profesionales para hablar una sola estrategia en este manejo tan complejo.

Al Jefe de la Microred, Coordinadores de la Red Coronel Portillo y Directores plantear políticas públicas que aborden mayormente el tema de la comorbilidad diabetes mellitus – tuberculosis en todos los niveles socioeconómicos y culturales de nuestra población, enfatizando en la promoción de la salud y prevención de esta enfermedad, así como también dotar de mayores recursos humanos, laboratorio, rayos x, y ambientes apropiados para su descarte periódico de esta comorbilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tuberculosis Geneva: Organización mundial de la Salud; 2020 [Available from: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1].
2. Arnold Y, Licea M, Castelo L. Diabetes Mellitus y Tuberculosis. Revista Peruana de Epidemiología. Agosto 2012.Vol 16. N°2.
3. Seclén S. (2015). Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. Revista Médica Herediana. 26. 3. 10.20453/rmp.2015.2340.
4. Martínez D, Rico J, Vera F, Gaviria J, Rodríguez A. Tuberculosis and diabetes comorbidity in a Hospital of Colombia. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2014; 31(2):393-401.
5. Pérez L, Fuentes F, Morales J, et al. Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. Gac Med Mex. 2011;147(3):219-225.
6. Ministerio de Salud. Sala Situacional de Tuberculosis de la Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis. Lima: Minsa; 2019. p
7. Centro de Salud de San Fernando. Sala situacional de tuberculosis del Centro de Salud de Fernando. Pucallpa: CSSF;2018 21p
8. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan E, Purwa AM, Ahmad Y, et al, El efecto de la Diabetes Mellitus tipo 2 en la presentación y Respuesta al tratamiento de la tuberculosis pulmonar, *Enfermedades Infecciosas Clínicas*, Volumen 45, Número 4, 15 de agosto de 2007, páginas 428–435, <https://doi.org/10.1086/519841>
9. Sotelo N, Salazar M. Tuberculosis y Diabetes Mellitus en la Jurisdicción Sanitaria Número 2 del Estado de Guerrero. Una comunicación breve de un estudio descriptivo. Neumol Cir Torax Vol. 70 - Núm. 3:152-156 Julio-septiembre 2011.
10. Balakrishnan S, Vijayan S, Nair S, Subramoniapillai J, Mrithyunjayan S, Wilson N, et al. (2012) Alta prevalencia de diabetes entre casos de tuberculosis en Kerala, India. PLoSONE 7 (10):e46502.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046502>
11. Ramonda P, Pino P, Valenzuela L. Diabetes mellitus como factor predictor de tuberculosis en el Servicio de Salud Metropolitano Sur en Santiago, Chile. Rev. chil. enferm. respir. vol.28 no.4 Santiago dic. 2012.<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482012000400003>.
12. Niazi AK, Kalra S. Diabetes y tuberculosis: una revisión del papel del control glucémico óptimo. J Diabetes Metab Disord. 20 de diciembre de 2012; 11 (1): 28. doi: 10.1186 / 2251-6581-11-28. PMID: 23497638; PMCID: PMC3598170.
13. Stoffel C, Lorenz R, Arce M, Rico M, Fernández L, Imaz M. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en un área urbana de baja prevalencia. Cumplimiento y

negativización bacteriológica. Medicina (B. Aires) Vol.74 No.1 Ciudad Autónoma De Buenos Aires Ene./Feb. 2014.

14. Tisalema L. Tuberculosis y Diabetes Mellitus [Tesis de Titulación] Ambato Ecuador. UTA;2015 36 p.
15. Álvarez T, Placeres J. Tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus. Presentación de dos casos. 2016 Rev.Med. Electrón. vol.38 no.3 Matanzas Mayo.-Jun. 2016.
16. Van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, Harries AD. Manejo clínico de la tuberculosis y la diabetes combinadas. La revista internacional de tuberculosis y enfermedades pulmonares: la revista oficial de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares. 2018; 22 (12): 1404-10
17. Novoa Orbe M, Factores Asociados a la Comorbilidad DM-TBC En Pacientes Atendidos en el Consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el Período enero 2010 - junio 2016".
18. Instituto Nacional de Salud. Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis. Lima: INS; 2020. 16 p
19. Ministerio de Salud. Sala Impacto socioeconómico de la tuberculosis en el Perú. Lima: Minsa; 2010. 19 p
20. Das E, Das S, Kar SK, Yadav VS, Hussain T. Prevalence and risk factors of prediabetes and diabetes among patients with active TB disease attending three RNTCP centres in Odisha. Int J Diabetes Dev Ctries. 30 de agosto de 2015;1–7
21. Ugarte-Gil C, Moore DA. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: Problema aún sin resolver. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. enero de 2014;31(1):137–42.
22. Kapur A, Harries AD, Lönnroth K, Wilson P, Sulistyowati LS. Diabetes and tuberculosis co-epidemic: the Bali Declaration. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 1 de enero de 2016;4(1):8–10.
23. Nunez M, Boggio O, Chinchihualpa N, Ypanaque P, Julian J, Pinao Y. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención [Internet]. Perú: Ministerio de Salud; 2016 [citado 8 de agosto de 2016] p. 66. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe:81/local/MINSA/3466.pdf>
24. Powers A. Diabetes mellitus | Harrison. Principios de Medicina Interna, 18e | Harrison Medicina | McGraw-Hill Medical. En: Harrison Principios de Medicina Interna [Internet]. 18a ed. México D.F.: McGraw-Hill Medical; 2015 [citado 20 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=865§ionid=6>

8954974

25. Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr.* 2013; 21(3):98– 106.
26. Firănescu A, Popa A, Sandu M, Protasiewicz D, Popa S, Mota M. Prevalencia e incidencia global de diabetes mellitus y tuberculosis pulmonar. *Revista rumana de diabetes, nutrición y enfermedades metabólicas.* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 4 de febrero de 2017];23(3). Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/rjdnmd.2016.23.issue-3/rjdnmd-2016-0038/rjdnmd2016-0038.xml>
27. Tuberculosis | Harrison. *Principios de Medicina Interna, 18e | Harrison Medicina| McGraw-Hill Medical* [Internet]. [citado 3 de enero de 2017]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookId=865§ionId=68940281>
28. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis: Guía de Práctica Clínica (GPC).* Primera edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; OPS. 2015;(140 p). Disponible en: <http://salud.gob.ec>
29. Dooley K, Chaisson R. Tuberculosis y diabetes mellitus: Convergencia de dos epidemias. *Enfermedades Infecciosas de The Lancet.* Diciembre de 2009;9(12):737–46.
30. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infecciones en pacientes con Diabetes Mellitus: una revisión de la patogénesis. *Revista India de Endocrinología y Metabolismo.* 3 de enero de 2012;16(7):27.
31. Pizzol D, Di Gennaro F, Chhaganlal K, Fabrizio C, Monno L, Putoto G, et al. Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives. *Trop Med Int Health.* 1 de junio de 2016;21(6):694–702.
32. Mendoza C. Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012 [Internet]. [Lima-Peru]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014 [citado 1 de agosto de 2016]. Disponible en: http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/bitstream/123456789/3080/1/Mendoza_Leon_Cynthia_2013.pdf
33. Serrano C, Cuevas B, Macías N, González R, Martínez V, Enciso L, et al. Transcriptional profiles discriminate patients with pulmonary tuberculosis from non-tuberculous individuals depending on the presence of non-insulin diabetes mellitus. *Clinical Immunology.* enero de 2016; 162:107–17.
34. Restrepo B, Camerlin A, Rahbar M, Wang W, Restrepo M, Zarate I, et al. La evaluación transversal revela una alta prevalencia de diabetes entre los casos de

tuberculosis recién diagnosticados. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. 1 de mayo de 2011;89(5):352–9.

35. American Diabetes Asociación. Strategies for improving care. Sec. 1. In Standards of Medical Care in Diabetesd 2016. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1): S6–S12); Disponible en:
<http://search.proquest.com/openview/2d0d91a68758415d1a9992f2eada5e57/1?pqorigsite=gscholar>
36. Reis B, Locatelli R, Horta B, Faerstein E, Sanchez M, Riley L, et al. Diferencias sociodemográficas y clínicas en sujetos con tuberculosis con y sin diabetes mellitus en Brasil: un análisis multivariante. Mokrousov I, editor. PLoS ONE. 24 de abril de 2013;8(4): e62604.
37. Kv N, Duraisamy K, Balakrishnan S, M S, S JS, Sagili KD, et al. Resultado del tratamiento de la tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus tratados en el programa nacional revisado de control de la tuberculosis en el distrito de Malappuram, Kerala, India. Wilkinson RJ, editor. PLoS ONE. 14 de octubre de 2013;8(10): e76275
38. Park S, Shin J, Kim J, Park I, Choi B, Choi J, et al. El efecto del estado de control de la diabetes sobre las características clínicas de la tuberculosis pulmonar. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1 de julio de 2012;31(7):1305–10.
39. Alkabab Y, Al-Abdely H, Heysell S. Tuberculosis relacionada con la diabetes en Oriente Medio: una necesidad urgente de investigación regional. Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas. Noviembre de 2015; 40:64–70.
40. Harries A, Lin Y, Satyanarayana S, Lönnroth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1 de noviembre de 2011;15(11):1436–45.
41. Chang J, Dou H, Yen C, Wu Y-H, Huang R-M, Lin H-J, et al. Efecto de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la gravedad clínica y el resultado del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar: un papel potencial en la aparición de resistencia a múltiples fármacos. Revista de la Asociación Médica de Formosa. 1 de junio de 2011;110(6):372–81.
42. Wang M, Cheng G, Lu Z, Wang X, Liu X, Zhang Z. The imaging manifestations of caseous pulmonary tuberculosis with type-II diabetes mellitus. Radiology of Infectious Diseases. noviembre de 2015;2(3):117–22.
43. Jave O, Llanos F. Réplica de la estrategia sanitaria nacional de prevención y control de la tuberculosis. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2010;27(2):303–303.
44. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes.

- Diabetes Care. enero de 2017;40(Supplement 1): S11–24.
45. NGSP: Clinical Use [Internet]. [citado 3 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.ngsp.org/ADA.asp>
 46. Ruslami R, Aarnoutse R, Alisjahbana B, Van Der Ven AJAM, Van Crevel R. Implicaciones del aumento mundial de la diabetes para el control de la tuberculosis y la atención al paciente: Implicaciones del aumento mundial de la diabetes. *Medicina tropical y salud internacional*. Noviembre de 2010;15(11):1289–99.
 47. Deng C, Wang X, Liao Y. Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology. *Microbial Pathogenesis*. marzo de 2016; 92:43– 5.
 48. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In *Standards of Medical Care in Diabetesd 2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1): S52–S59
 49. Barrera FC. Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2014; 40:9–15.
 50. Sekhar S, Unnikrishnan M, Vyas N. Efecto protector de la metformina contra la tuberculosis en pacientes diabéticos. *Revista de Infección y Salud Pública*. [Internet]. junio de 2016 [citado 4 de febrero de 2017]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034116300594>
 51. Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong G, Leow M, Paleja B, et al. Metformina como tratamiento antituberculoso adjunto. *Ciencia Medicina Traslacional* 19 de noviembre de 2014;6(263):263ra159-263ra159.
 52. Horne D, Royce S, Gooze L, Narita M, Hopewell P, Nahid P, et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. junio de 2010;10(6):387–94. 74
 53. Cavanaugh J, Viney K, Kienene T, Harley D, Kelly PM, Sleight A, et al. Efecto dela diabetes sobre la presentación y los resultados de la tuberculosis en Kiribati. *Salud de Trop Med Int*. 1 de mayo de 2015;20(5):643–9.
 54. Viswanathan V, Kumpatla S, Aravindalochanan V, Rajan R, Chinnasamy C, Srinivasan R, et al. Prevalencia de diabetes y prediabetes y factores de riesgo asociados entre pacientes con tuberculosis en la India. *PLOS ONE*. 26 de julio de 2012;7(7):e41367
 55. Jiménez M, Cruz L, García L, Ferreyra L, Delgado G, Bobadilla-del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. marzo de 2013;68(3):214–20.
 56. Abdelbary B, Garcia M, Ramírez H, Rahbar M, Restrepo B. Epidemiología de la

tuberculosis-diabetes en las regiones fronterizas y no fronterizas de Tamaulipas, México. *Tuberculosis*. Diciembre de 2016;101: S124–34.

57. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis / Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - Lima: Ministerio de Salud; 2013.
58. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ENT -- Lima: Ministerio de Salud; 2016.
59. Centros para el control y la prevención de enfermedades. [2021]. *Historia del día mundial de la TB*. Disponible en:
https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbdays/history_es.htm.
60. Sanchez Rivero Germán. Historia de la diabetes. *Gac Med Bol* [Internet]. 2007 [citado 2020 Mayo 21]; 30(2): 74-78. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es.
61. Kahan B, Goodstadt M. (2001). The Interactive Domain Model of Best Practices in Health Promotion: Developing and Implementing a Best Practices Approach to Health Promotion. *Health Promotion Practice*. 2. 43-67. 10.1177/152483990100200110.
62. Supo, J. Seminarios de investigación científica. Primera edición 2012.

ANEXOS

ANEXO 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: “INFLUENCIA DE LOS HIPOGLUCEMIANTES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II QUE INCIDEN EN LA EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE BK (+) DE LA JURISDICCIÓN DEL CENTRO DE SALUD SAN FERNANDO 2016-2020”.

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIÓN	INDICADORES	POBLACIÓN	METODOLOGÍA
<p>PROBLEMA GENERAL ¿La influencia de los hipoglucemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II incide en la evolución del Tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016-2020?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS ¿La influencia de los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016-2020?</p> <p>¿La influencia de los hipoglicemiantes parenterales (Insulina) en pacientes con diabetes mellitus tipo II incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016-2020?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Determinar si Existe una influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la Jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016-2020.</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS Conocer si existe una influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016 - 2020.</p> <p>Identificar si existe una influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (Insulina) en pacientes con diabetes mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016 - 2020?</p>	<p>HIPÓTESIS PRINCIPAL Existe influencia significativa de los hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016-2020.</p> <p>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS Existe influencia significativa de los hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II que inciden en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016-2020.</p> <p>Existe influencia significativa de los hipoglicemiantes parenterales (insulina) en pacientes con diabetes mellitus tipo II que incide en la evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+) de la Jurisdicción del Centro de salud San Fernando 2016 - 2020.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE Hipoglicemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus.</p> <p>VARIABLE DEPENDIENTE Evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+)</p> <p>VARIABLES INTERVENIENTE Edad Sexo Grado de instrucción.</p>	<p>Orales (Glibenclamida, Metformina)</p> <p>Parenterales (Insulina)</p> <p>Curado</p> <p>Abandono</p> <p>Fracaso</p> <p>Prolongación del tiempo de tratamiento</p> <p>Recaída</p> <p>Fallecido</p> <p>Reacciones adversas</p>	<p>Ingesta diaria de Glibenclamida Tableta de 5mg</p> <p>Ingesta diaria de Metformina tableta de 850mg</p> <p>Colocación de Insulina NPH adosis diaria vía SC.</p> <p>Paciente con culminación del esquema de tratamiento de 6 meses con BK y cultivos (-)</p> <p>Paciente que deja el tratamiento por más de 30 días.</p> <p>Paciente con baciloscopia o cultivo de esputo positivo a partir del cuarto mes de tratamiento.</p> <p>Pacientes que habiendo culminado el tratamiento de 6 meses que clínicamente o radiológicamente ameritan extender el tratamiento por más tiempo.</p> <p>Paciente que culminó tratamiento con BK y cultivo (-) y regresa con BK (+) Paciente que Fallece por cualquier razón durante el tratamiento de la tuberculosis.</p>	<p>Pacientes de diabetes mellitus tipo II de la jurisdicción del Centro de Salud San Fernando, del año 2016 al 2020.</p> <p>Se utiliza la fórmula estadística de población finita.</p> <p>Fórmula: $n = \frac{NZ^2 p.q}{E^2(N1) + Z^2 pq}$</p> <p>Muestreo: Probabilístico aleatorio simple</p>	<p>Tipo de investigación: Descriptiva. Método empleadocualitativo.</p> <p>Diseño y esquema de la investigación: Es transversal ya que se centra en analizar las variables en un periodo de tiempo.</p>  <p>Definición operativa del instrumento de recolección de datos: Se elaborará un cuestionario.</p> <p>Técnica de recojo, procesamiento y presentación de datos: Técnica: Cuestionario.</p> <p>Presentación de datos: Los datos serán ingresados en el paquete Estadístico SPSS Versión 22.0 que permitirá la obtención de una base de datos y tablas de frecuencias.</p> <p>La elaboración de cuadros y gráficos se realizarán mediante el programa Informático</p>

					Cualquier reacción nociva de los medicamentos de tuberculosis.		EXCEL por su mejor manejo y versatilidad. Para analizar los resultados se tendrá en cuenta los objetivos, hipótesis y variables, con ayuda de la estadística descriptiva se realizará la construcción de tablas y gráficos que permitirá interpretar los resultados.
--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI
ESCUELA DE POSGRADO

DOCTORADO: SALUD PÚBLICA

“INFLUENCIA DE LOS HIPOGLUCEMIANTES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II QUE INCIDEN EN LA EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE BK (+) DE LA JURISDICCIÓN DEL CENTRO DE SALUD SAN FERNANDO 2016-2020.”

CUESTIONARIO

INSTRUCCIONES:

A continuación, se presentan una serie de preguntas con alternativas, marque Ud. con un aspa (X) la que considere correcta.

PACIENTE N°

I. Variable Independiente: Influencia de los hipoglicemiantes con diabetes mellitus tipo II

1. Fue diagnosticado de diabetes mellitus tipo II: si () no ()
2. Su diagnóstico de diabetes mellitus tipo II fue antes de su tratamiento de tuberculosis: si () no ()
3. Su diagnóstico de diabetes mellitus fue al inicio de su tratamiento de tuberculosis. si () no ()
4. Fue regular su tratamiento de diabetes mellitus: si () no ()
5. Ingirió diariamente tabletas de Glibenclamida de 5 mg vía oral conjuntamente con el tratamiento de tuberculosis: si () no ()

6. Ingerió diariamente tabletas de metformina de 850mg vía oral conjuntamente con el tratamiento de tuberculosis: si () no ()
7. Ingerió diariamente tabletas de glibenclamida de 5 mg vía más metformina de 850mg vía oral conjuntamente con el tratamiento de tuberculosis: si () no ()
8. Se colocó diariamente Insulina NPH vía parenteral conjuntamente con el tratamiento de tuberculosis: si () no ()
9. Se colocó diariamente Insulina NPH vía parenteral, más la toma vía oral de glibenclamida de 5mg conjuntamente con el tratamiento de tuberculosis: si () no ()
10. Se colocó diariamente Insulina NPH vía parenteral, más la toma vía oral de metformina de 850mg conjuntamente con el tratamiento de tuberculosis. si () no ()
11. Se tuvo que cambiar de hipoglicemiantes de vía oral a insulina en algún momento del tratamiento de tuberculosis: si () no ()
12. Los controles de glicemia se muestran siempre altos, mientras está en tratamiento de tuberculosis: si () no ()
13. Los controles de glicemia se muestran siempre adecuados, mientras está en tratamiento de tuberculosis: si () no ()
14. Los controles de glicemia se muestran siempre irregulares, mientras está en tratamiento de tuberculosis: si () no ()

II. Variable Dependiente: Evolución del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible BK (+)

15. Fue diagnosticado de tuberculosis pulmonar sensible BK (+): si () no ()
16. Su baciloscopia de ingreso fue de BK (+) si () no ()
17. Su baciloscopia de ingreso fue de BK (++) si () no ()
18. Su baciloscopia de ingreso fue de BK (++++) si () no ()
19. Culmino su tratamiento de tuberculosis en condición de curado: si () no ()
20. Abandonó el tratamiento de tuberculosis: si () no ()
21. El tratamiento de tuberculosis fue catalogado como fracaso si () no ()
22. Se prolongó el tratamiento de tuberculosis más allá de los seis meses: si () no ()

23. Se presentó como recaída después del tratamiento de tuberculosis: si () no ()
24. Presentó reacciones adversas mientras estuvo en tratamiento por tuberculosis: si () no ()
25. Falleció durante el tratamiento de tuberculosis por la comorbilidad: si () no ()
26. Su baciloscopia negativizó en la primera fase de tratamiento: si () no ()
27. Su baciloscopia negativizó en la segunda fase de tratamiento: si () no ()

III. Variables Intervinientes: Datos Sociodemográficos

28. Pertenece a la etapa de vida:
- Niño 0-11 ()
- Adolescente de 12 a 17 ()
- Adulto de 18 a 59 ()
- Adulto Mayor de 60 a más ()
29. Pertenece al sexo:
- Hombre ()
- Mujer ()
30. Grado de instrucción:
- Ninguna ()
- Primaria ()
- Secundaria ()
- Superior ()
31. Índice de masa corporal:
- Delgado ()
- Eutrófico ()
- Obeso ()