

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR
TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN PACIENTES MAYORES DE
15 AÑOS EN PIURA DEL 2013-2019”**

Área de Investigación:

Enfermedades Infecciosas

Autor:

Abad Aguirre, Sheyla, Abigail

Asesor:

Victor Serna Alarcón

Código Orcid: 0000-0002-9803-6217

Jurado Evaluador:

Presidente: Sofía Cavalcanti Ramirez

Secretario: Carlos Eduardo Fajardo Arriola

Vocal: Janet Soledad Ocampos Cano

Piura – Perú

2023

Fecha de sustentación: 24/05/2023

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR
TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN PACIENTES MAYORES DE
15 AÑOS EN PIURA DEL 2013-2019”**

Área de Investigación:

Enfermedades Infecciosas

Autor:

Abad Aguirre, Sheyla, Abigail

Asesor:

Victor Serna Alarcón

Código Orcid: 0000-0002-9803-6217

Jurado Evaluador:

Presidente: Sofía Cavalcanti Ramirez

Secretario: Carlos Eduardo Fajardo Arriola

Vocal: Janet Soledad Ocampos Cano

Piura – Perú

2023

Fecha de sustentación: 24/05/2023

DEDICATORIA

En primera instancia esta investigación está dirigida a Dios por concederme la vida, la salud y guiándome por el buen camino, bendiciéndome a diario, protegiéndome.

A mis padres Indalira y Roger, por su apoyo incondicional, por ser los precursores de mi éxito, sin ellos no lo hubiera logrado, los quiero mucho.

A mis hermanas Hiesica, Tania y Cinthia, que siempre han estado cerca, apoyándome, aconsejándome oportunamente y han contribuido para lograr mi objetivo.

A mi novio Robert, por la paciencia, comprensión y confianza, acompañándome desde los inicios de la carrera, siendo mi fuerza y mi motivación diario, gracias por tu amor.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme salud, vida y los dones que me han permitido llegar a donde me encuentro hoy.

A mis padres el apoyo incondicional en lo largo de mi vida, ellos están a mi lado para que este sueño se haga realidad.

A mis hermanas por el apoyo emocional durante toda mi carrera, además por la paciencia brindada en todos estos años.

A mi asesor, el Dr. Victor Serna Alarcón por su compromiso y tiempo dedicado a este proyecto.

A mi mejor amiga Estrellita Acaro por su amistad que me ha acompañado en toda mi vida universitaria, por los excelentes momentos juntas sin esperar nada a cambio compartió su vida conmigo

A mi tía Carmen por la dedicación de apoyar a mi madre para poder llegar y tener una vida más tranquila y llena de amor

RESUMEN

Introducción: A nivel nacional 15192 pacientes padecen con comorbilidad de diabetes mellitus y tuberculosis; 283 de ellos residen en Piura. En el Perú los casos acumulados desde el año 2013-2019 son 9720 pacientes con TBC-MDR, de estos 68 residen en Piura. La diabetes tiene un riesgo significativamente mayor de desarrollar TBC-MDR, es dos o tres veces mayor que en las personas sin DM. Estos pacientes tienen una clínica más grave y con mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída.

Objetivos: Determinar si la Diabetes Mellitus es un factor de riesgo para desarrollar Tuberculosis Multidrogo-resistente en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019.

Métodos: Estudio de caso control. Un total de 305 pacientes con Tuberculosis Pulmonar mayores de 15 años en Piura del año 2013-2019; de los cuales 61 pacientes con TBC-MDR para los casos y 244 con TBC sensible para los controles, escogidos con muestreo aleatorio simple. A través del reporte en las historias clínicas se llenaron la ficha. Asimismo se realizaron modelos de regresión simple, estimando el Odds ratio (OR), con su correspondiente IC 95% (intervalo de confianza) y el Chi Cuadrado de Pearson para su asociación.

Resultados: Se identificó un 68.9% de DM previa en los casos y un 68.9% en los controles (OR=1 (0.545 – 1.833); IC95% ; p= 1.0), además 78.7% de DM final pertenece a los casos y un 78.7% a los controles. (OR= 1 (0.504-1.984); IC95% ; p= 1.0). La edad media fue de 38 años para los casos y 35 años para los controles. Las variables sociodemográficas como sexo (masculino, femenino), nivel socioeconómico (A, B, C, D, E); posición de vivienda (urbana, rural); no tuvieron significancia estadística al igual que las variables de antecedentes patológicos como: fibrosis pulmonar, alcoholismo, tabaquismo. El estado nutricional: normal, sobrepeso, grado I, grado II, grado III presentaron una P=0.987; anemia con una P=0.56; por lo que no ha asociación estos factores con la TBC-MDR.

Conclusión: La Diabetes Mellitus no es un factor de riesgo para TBC-MDR en pacientes mayores de 15 años en Piura del 2013-2019.

SUMMARY

Introduction: Nationwide, 15,192 patients suffer from comorbidity of diabetes mellitus and tuberculosis; 283 of them reside in Piura. In Peru, the accumulated cases from 2013-2019 are 9,720 patients with MDR-TB, of these 68 reside in Piura. Diabetes has a significantly higher risk of developing MDR-TB, it is two or three times higher than in people without DM. These patients have more severe symptoms and are at greater risk of treatment failure and relapse.

Objectives: To determine if Diabetes Mellitus as a risk factor for developing Multidrug-resistant Tuberculosis in patients older than 15 years in the department of Piura from 2013-2019.

Methods: Case control study. A total of 305 patients with Pulmonary Tuberculosis over 15 years of age in Piura from 2013-2019; of which 61 patients with TB-MDR for the cases and 244 with sensitive TB for the controls, chosen with simple random sampling. Through the report in the medical records, the file was filled out. Simple regression models were also performed, estimating the Odds ratio (OR), with its corresponding 95% CI (confidence interval) and Pearson's Chi Square for their association.

Results: A 68.9% of previous DM was identified in the cases and 68.9% in the controls (OR=1 (0.545 - 1.833); 95% CI; p= 1.0), in addition 78.7% of the final DM belongs to the cases and 78.7% to the controls. (OR= 1 (0.504-1.984); 95% CI; p= 1.0). The mean age was 38 years for cases and 35 years for controls. Sociodemographic variables such as sex (male, female), socioeconomic level (A, B, C, D, E); housing position (urban, rural); They did not have statistical significance, as well as the pathological background variables such as: pulmonary fibrosis, alcoholism, smoking. Nutritional status: normal, overweight, grade I, grade II, grade III presented a P=0.987; anemia with a P=0.56; Therefore, these factors have not been associated with MDR-TB.

Conclusion: Diabetes Mellitus is not a risk factor for MDR-TB in patients older than 15 years in Piura from 2013-2019.

Tabla de contenido

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
RESUMEN	iii
SUMARY	iv
INTRODUCCION	1
1.1 Problema de investigación	1
1.2 Enunciado del problema:	5
1.3. Objetivos:	5
1.4 Justificación del estudio	6
II. MARCO DE REFERENCIA	8
2.1. Antecedentes:	8
2.2. Marco teórico:	10
2.3. Marco conceptual:	13
2.4. Hipótesis:	14
III. METODOLOGÍA EMPLEADA:	15
3.1. Diseño de estudio	15
3.2. Población, muestra y muestreo:	15
3.3. Definición operacional de variables	18
3.4. Procedimientos y Técnicas:	20
3.5. Plan de análisis de datos:	21
3.6. Aspectos éticos:	22
IV. RESULTADOS	24
4.1 Análisis e interpretación de datos	24
V. DISCUSION	28
VI. CONCLUSIONES	34
VII. RECOMENDACIONES	35
VIII. LIMITACIONES:	36
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	37
X. ANEXOS:	49

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Diabetes Mellitus como factor asociado a TBC-
Multidrogoresistente._____23

Tabla 2: Variables sociodemográficas asociadas a TBC-
Multidrogoresistente._____23

Tabla 3: Variables de antecedentes patológicos asociadas a TBC-
Multidrogoresistente._____24

Tabla 4: Variables de antecedentes clínicos asociadas a TBC-
Multidrogoresistente._____24

INTRODUCCION

1.1 Problema de investigación

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que constituye, una de las diez primeras causas de muerte en el mundo, según la OMS(1). Se registra alrededor de 1.5 millones de muertes/año a nivel mundial, nacionalmente es la 15ª causa principal de muerte (2) y la 27ª causa principal de enfermedad medida por años de vida sana perdidos (AVISA) (3).

El Perú concentra el 14% de los casos de tuberculosis en las Américas (4). La morbilidad total nacional en el año 2019 fue de 32 970 casos, de los cuales 23 282 pertenecen al MINSA, de estos 632 residen en el departamento de Piura, y se notificaron en la provincia de Sullana 156 casos.(5)

La tuberculosis multirresistente (TBC-MDR) se detalla como la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes al menos a isoniazida (INH) y rifampicina (RFP). Los casos de TBC-MDR están aumentando, lo que es una preocupación creciente en todos los países. En el Perú los casos acumulados desde el año 2013-2019 son 9 720 pacientes con TBC-MDR de los cuales 68 residen en la ciudad de Piura según CDC (5).

El médico indio Susruta (600 d.C) es la primera persona en establecer un vínculo entre la tuberculosis y la diabetes (DM) (6). La diabetes mellitus y la tuberculosis son enfermedades crónicas y pueden agravarse por la influencia mutua. A nivel nacional 15 192 padecen con comorbilidad de diabetes mellitus y tuberculosis; de los cuales 283 residen en la ciudad de Piura.(5)

Un problema de salud pública prevenible pero incurable es la diabetes (DM). En 2019 se registraron 324 millones de casos, y se espera que esta cifra alcance los 552 millones en 2030. Los estudios realizados en los últimos 10-15 años han demostrado que los paciente con diabetes (tipo 1 y tipo 2) tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de presentar tuberculosis activa que las personas sin DM. (7)

La diabetes (DM) afecta la inmunidad celular y produce cambios que afectan la respuesta del huésped a *Mycobacterium tuberculosis*, incluidos cambios en la capacidad de presentación de antígenos de los macrófagos y la activación de monocitos y linfocitos. Disfunción de las células PMN, disminución del número de monocitos periféricos con función fagocítica alterada, disminución de la transformación de la capa germinal de los linfocitos y regulación del complemento defectuosa. La fisiología pulmonar de los pacientes diabéticos también cambia y la atracción química de las células inmunitarias hacia los pulmones durante la infección. (8).

La DM puede provocar trastornos del metabolismo de las proteínas y las grasas, que pueden reducir la función inmunológica y agravar la condición de los pacientes con tuberculosis.

En comparación con los pacientes sin DM, los pacientes tuberculosos con DM tienen manifestaciones clínicas más graves, por lo general tienen peores efectos del tratamiento y Existe un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída. Además, la DM puede acelerar el desarrollo de tuberculosis farmacorresistente en personas que reciben tratamiento antituberculoso. Complica la atención, control y prevención de la tuberculosis(7).La diabetes tipo 2 coexiste en el 16% de los casos de TB recién diagnosticados y se estima que el 4,1% de los pacientes con diabetes tipo 2 eventualmente desarrollará TBC.(8)

Además, la diabetes con niveles de glucosa en sangre no controlados tiene un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis en comparación con la diabetes mellitus con niveles de glucosa en sangre controlados, lo que sugiere que la hiperglucemia no controlada es un determinante importante de esta interacción. (9)

La tuberculosis puede aumentar la resistencia a la insulina existente, desencadenar la aparición de diabetes en personas susceptibles y empeorar el control del azúcar en sangre de la diabetes. En la tuberculosis

grave, los niveles plasmáticos de interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa están elevados, lo que puede estimular la producción de hormona antiinsulina. Además, debido a la interacción entre medicamentos, la eficacia de los medicamentos en el tratamiento de la tuberculosis y la diabetes puede reducirse, lo que conduce a la frustración del tratamiento antituberculosis y a la pérdida del control del azúcar en sangre.

La rifampicina es un inductor del sistema enzimático microsomal hepático, que puede aumentar el metabolismo de las sulfonilureas y biguanidas. Por otra parte, dado que la hiperglucemia reducirá la biodisponibilidad de la rifampicina, la DM puede tener un impacto negativo en el tratamiento de la tuberculosis. La pirazinamida puede causar hipoglucemia, lo que dificulta el control del azúcar en sangre.(10)

Entre otros factores predisponentes a desarrollar TBC-MDR tenemos: vivían en áreas rurales [razón de posibilidades ajustada (ORa) = 3,1 (IC 95%:1,2–8,2)], fracaso del tratamiento [ORa = 56,9 (10,2–319,2)] y tabaquismo [(ORa = 4 (1.2-13.2)] (11).

En los últimos años el éxito del tratamiento antituberculoso ha disminuido de 90% a 86%, una de las principales causas es el abandono del tratamiento (no adherencia), puede ser por varias posibilidades, desde no tomar la medicación en su totalidad, la interrupción prematura, la toma irregular y la dosis no optima, incumplimiento de citas o recuento de comprimidos tomados. En la guía del Perú se describe como: “la no asistencia a tomar tratamiento por 30 días consecutivos o más en cualquier fase del tratamiento; incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo descontinúa”. (12) En el Perú se aproxima que el 18% de los pacientes abandona el tratamiento. (13)

Se ha corroborado científicamente en varios estudios que el abandono del tratamiento tendría 7,45 veces más posibilidades de tener tuberculosis MDR frente a los que no tuvieron este antecedente.(59) El abandono del tratamiento es el resultado de una variedad de razones, tales como:

factores sociodemográficos (género, edad, ocupación, alcoholismo, drogas ilícitas), condiciones de acceso a la atención médica, económico, cultural y social de la enfermedad. Así se confirmaron en el estudio de 2019 en nuestro país donde las causas fueron: desconocimiento sobre la enfermedad; no cree en la recuperación, falta de apoyo social; horario de atención inadecuado y falta de obtención resultados de laboratorio. (14)

El mayor impacto en la salud y el entorno socioeconómico, cuando el tiempo de transmisión es prolongado, aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes por deterioro de la salud, haciéndolos más susceptibles a otras infecciones y al riesgo de crear mecanismos de resistencia de las bacterias(15).

Es importante detectar precozmente a pacientes con TB-MDR, para así evitar una resistencia por fracaso en el programa de control; por eso se tiene que vigilar estrechamente los contactos de pacientes con TB-MDR. (16)

En lima existen 8106 casos de TBC-MDR en el acumulado desde el 2010-2022, un índice epidemiológico en varios estudios demuestran que el paciente que estuvo en contacto con paciente TB MDR es un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente(17). Como lo estudia Bravo en el 2018, en su estudio casos y control, en 164 pacientes en el Hospital Vitarte de EsSalud en Lima, donde el haber presentado contacto con personas que desarrollaron TB MDR tuvieron 34,9 veces más riesgo. (59) Lo corrobora Altamirano en el 2019 encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el contacto previo con personas infectadas por tuberculosis donde el 71,4% (n=45) de los casos habían presentado dicho contacto, por lo que el riesgo aumenta 5,6 veces. (18)

En nuestro medio en el estudio de Benites en el 2020, solo 12.5% tuvieron contacto con otro paciente TB MDR los factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente de los pacientes de los centros de salud de Piura 2015- 2018. (19)

Es evidente que en nuestro país la tuberculosis aún sigue siendo un problema sanitario importante, y con gran repercusión en múltiples esferas de la persona que padece la enfermedad, incluidos aquellos con enfermedades crónicas como la diabetes.

Se pretende obtener un estudio innovador que aporte significativamente en el campo de la medicina, debido a las carencias de investigaciones relacionadas, podemos identificar si la diabetes mellitus es un factor de riesgo para desarrollar TBC-MRD en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019.

1.2 Enunciado del problema:

¿La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo para desarrollar Tuberculosis Multidrogo-resistente en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019?

1.3. Objetivos:

1.3.1 Objetivo general

Determinar si la Diabetes Mellitus tiene asociación para desarrollar Tuberculosis Multidrogo-resistente en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019

1.3.2 Objetivos específicos.

- 1.3.2.1 Comparar la frecuencia de las características sociodemográficas en los casos y controles.
- 1.3.2.2 Comparar la frecuencia de los antecedentes patológicos en los casos y controles
- 1.3.2.3 Comparar la frecuencia de los antecedentes clínicos en los casos y controles

1.4 Justificación del estudio

La TBC-MDR es una triste realidad que el estado peruano ha enfrentado de manera exponencial y contra la cual realiza grandes esfuerzos económicos, porque esta enfermedad es contagiosa y es el principal asesino de las poblaciones vulnerables. Por esta razón, se considera apropiado identificar los determinantes del desarrollo de TB-MDR en la población para poder controlar esta amenaza para la salud. La resistencia a los medicamentos antituberculosos es más esencial para brindar un seguimiento cercano y acceso universal a herramientas de diagnóstico definitivas que para proporcionar regímenes de antibióticos efectivos y específicos. Esperamos un mejor control de los costos familiares y económicos asociados a esta enfermedad, habiéndose identificado una gran proporción de diabetes mellitus en la población de pacientes con tuberculosis pulmonar. Dado que no se identificaron estudios similares en nuestro medio, decidimos realizar este estudio.

La tuberculosis es reconocida como un problema de salud pública en el Perú y los efectos adversos de los medicamentos antituberculosos son una realidad que enfrenta el país y se realizan esfuerzos económicos, ya que es una enfermedad contagiosa y es una de las principales causa de muerte.

Esta investigación le da una importancia adicional al triaje de inicio, donde podemos identificar los pacientes que padecen con DM y poder tener una vigilancia más rigurosa. Así mismo se espera que los resultados obtenidos de este proyecto permita contribuir a generar mejora de la calidad de vida de los pacientes con estas dos comorbilidades TBC-DM con el fin de que puedan tomarse las medidas necesarias y oportunas de la prevención y el control de la tuberculosis y diabetes para reducir la amenaza de salud y economía que esta enfermedad representa.

Dados los desafíos observados con el aumento de casos en este entorno, la importancia de este estudio es comprender los factores que aumentan el riesgo de desarrollar TB-MDR. Además la bibliografía descrita para establecer los factores de riesgos de TBC-MDR son escasas, por ello este estudio aumenta

un incremento de conocimiento acerca de los factores de riesgo para desarrollar TBC--MDR, lo que a su vez permitirá la creación de estrategias que eviten que dichos factores se den en la población.

Para cumplir con los objetivos globales de 2020-2035 sobre la eliminación de la TBC y la TBC-MDR, se requieren esfuerzos intensificados para perfeccionar el diagnóstico, tratamiento y la prevención de la TBC

II. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Antecedentes:

A Gómez, Martin M et al en el 2015 ejecutaron una investigación caso control sobre la diabetes y otros factores de riesgo de TBC-MDR en México se analizaron en general 174 pacientes: los 36 pacientes de TBC-MDR pulmonar para los casos y los 139 controles de TBC pulmonar no MDR (no MDR-TB); 3.8 controles por caso, el resultado fue : la prevalencia significativamente mayor de diabetes en pacientes con TB-MDR (47,2%, 17/36) en comparación con el grupo sin MDR-TB (28,1%, 39/139; OR 2,29; IC del 95%: 1,08-4.86), tratamientos anteriores contra la tuberculosis ($p=0,001$) y la duración del tratamiento de 6 meses vs 8 meses; $p=0,001$.(20)

Perez Navarro et al, 2015 realizaron un estudio para identificar los factores asociados con la tuberculosis pulmonar en personas con diabetes tipo 2 y las consecuencias del desarrollo de farmacorresistencia y multirresistencia en México. Tamaño de muestra mínimo de 54 y 108 individuos en los grupos de casos y controles, respectivamente. Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar (TB) se consideraron controles y los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus tipo 2 (TBT2DM) como casos. La diabetes mellitus tipo 2 presentó 4,7 veces (IC: 1,4-11.3) y 3,5 veces (IC: 1,1-11.1) mayor riesgo de desarrollar tuberculosis farmacorresistente y multirresistente, respectivamente. (21)

Rifat M, Milton AH y colaboradores desarrollaron una investigación caso control en el año 2014 para identificar los factores de riesgo para desarrollar tuberculosis multirresistente en Bangladesh. Se incluyeron 250 personas con TBC-MDR como casos y 750 con tuberculosis sensible como controles, en lo que se concluyó que diabetes II (OR 2,56; IC95%:1.51-4.34) se asociaron con MDR-TB. (22)

Anupop Jitmuang , Parnwad Munjit , Suporn Foongladda ejecutaron una investigación retrospectivo de caso y control en el año 2015, identificar la prevalencia y los factores asociados con la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) en el Hospital Siriraj, Bangkok, Tailandia. del 2010-2012. En general 188 personas fueron incluidos en el estudio en lo que resulto : OR 1.28(0.54-3/02) los pacientes con DM tiene 43.87 y control 52.13%. (23)

S. Carreira, J. Costeira, en el año 2012 realizaron un estudio retrospectivo del efecto de la diabetes en la tuberculosis en pacientes hospitalizados se examinaron las historias clínicas de 123 sujetos con TBC y DM, ingresados entre 2000 y 2008. Este grupo se comparó con otro grupo formado por 123 pacientes con TB y sin DM. Se diagnosticó TBC-MDR en 5 pacientes (4,1%) del grupo de diabéticos y de estos, 2 correspondieron a casos de TB extensamente resistente (TB-XDR). En el grupo de no diabéticos hubo 6 casos (4,9%) de TB-MDR y de estos, 4 correspondieron a TB-XDR. La diferencia entre los 2 grupos no fue estadísticamente significativa. (24)

Luiz Henrique A, Mellina Y , Antônio V y colaboradores en el año 2020 ejecutaron un estudio de Cohorte retrospectiva de todos los casos de TB diagnosticados entre 2006-2016 en São Paulo para identificar los factores de riesgo individuales, comunitarios y de acceso a los servicios de salud para la MDR - TB; para ello evaluaron 645 municipios de São Paulo. Se identificó a la TB previo (OR: 13,86; IC 95%: 12,06-15,93), examen de cultivo positivo (OR: 5,26; IC 95%: 4,44-6,23) y baciloscopia (OR: 1,74 ; IC del 95%: 1,44–2,12), diagnosticado con diabetes (OR: 2,34; IC del 95%: 1,87–2,91), residir en una vivienda estándar (OR: 2,62; IC del 95%: 1,91–3,60), examen de rayos X con detección de cavidades pulmonares (OR: 1,35; IC del 95%: 1,15-1,60) y el diagnóstico sin búsqueda activa (OR: 1,26; IC del 95%: 1,09-1,46) (25)

Chi C. Leung , Tai H. Lam et al en el 2018 realizaron una investigación de cohorte retrospectivo de un control diabético y riesgo de tuberculosis, donde se registraron 42,116 pacientes de 65 años o más, inscritos en 18

centros del Servicio de Salud para Ancianos en Hong Kong en 2000. La diabetes se asoció con un modesto aumento en el riesgo de tuberculosis activa confirmada por cultivo y pulmonar (con o sin compromiso extrapulmonar) pero no extrapulmonar (con o sin compromiso pulmonar), con cocientes de riesgo ajustados de 1,77 (intervalo de confianza del 95%: 1,41, 2,24), 1,91 (intervalo de confianza del 95%: 1,45, 2,52), 1,89 (intervalo de confianza del 95%: 1,48, 2,42) y 1,00 (intervalo de confianza del 95%: 0,54, 1,86), respectivamente. (26)

2.2. Marco teórico:

La presentación más arcaica de la es en las Vedas, tomando el nombre de Yakshma, que significa enfermedad debilitante.(27)

Roy y Milton resalta que la TB es la única enfermedad transmisible comienza con los aerosoles. El 85% de los pacientes presenta tuberculosis pulmonar, siendo el principal órgano diana.(28)

La tuberculosis es causada por bacterias de la familia Micobacteriaceae, orden Actinomycetales, un Gram (+) de 0,3-0,6µm x 1-4µm, inmóvil, aerobio obligado, ácido-alcohol resistente, no esporulado, no flagelado; Su pared celular consiste en peptidoglicano y ácido N-glicólico ácido aminoteicrónico unidos por polisacáridos ramificados, lípidos y proteínas. (29)

La carga microbiana necesaria es baja, entre 5 y 10 bacilos. Después de entrar en los alvéolos, los microorganismos son fagocitados con la ayuda de monocitos-macrófagos alveolares.; aquí aumentan de 2 a 12 semanas, que varían de 1000 a 10,000, esta es una cantidad mínima que puede iniciar la respuesta inmune celular. (21) Induce inflamación granulomatosa epitelioides con necrosis caseación central que controla la infección y prolonga la fase latente de tuberculosis (asintomático).(30)

La defensa contra la TBC es dependiente de interferón gamma, IL2 por linfocitos CD4+ y factor de necrosis tumoral alfa por los macrófagos activados.(31)

La exposición a los bacilos produce la eliminación o supervivencia del patógeno dependiendo la respuesta inmune. La tuberculosis activa se caracteriza por presencia pérdida de peso y fiebre por varias semanas. Además presentan sudor acciones nocturnas, flemas, tos y cavitaciones.(32)

Cuando se diagnóstica tuberculosis se realiza un expediente médico completa con antecedentes personales y familiares para identificar factores de riesgo; mas el examen físico para identificar signos y síntomas confirmen la sospecha de TBC, siendo el diagnóstico se confirma con la baciloscopía seriada.

La muestra de esputo, es observada por el microscopio óptico con el método de Ziehl Neelsen; a esta prueba se llama: La baciloscopía directa, a pesar de ser rápida y poco costosa, tiene baja sensibilidad (40-60%) (33)

Después de la primo-infección, entre la 6-8 semana la prueba de tuberculina se hace positiva, como reacción del sistema que se refleja en la piel, realizando su lectura a las 48 a 72 horas después de la inoculación y si la induración es mayor de 10mm entonces es positiva.(34)

En diagnóstico definitivo depende del aislamiento de Mycobacterium tuberculosis o reconocer las secuencias del DNA específicas mediante las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Los cultivos para aislar el bacilo son: Cultivos sólidos: Ogawa, Lowenstein-Jensen y agar 7H10; medio líquido: MGIT (Indicador de Crecimiento de Micobacterias en tubo) y la prueba MODS (Susceptibilidad a fármacos por observación microscópica). (45)

Pruebas rápidas de tuberculosis Multirresistente (TBC-MDR)

La prueba MODS (Susceptibilidad a fármacos por observación microscópica), es una prueba de detección fenotípica directa que utiliza muestras de esputo, a pesar de un frotis negativo o positivo, simultáneamente diagnostica resistencia de rifampicina e isoniazida. Los resultados están en 7 a 14 días después.(36)

El sistema en medio líquido automatizado MGIT (Indicador de Crecimiento de Micobacterias en tubo), es una prueba diagnóstica tuberculosa y sensibilidad de los fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomycin, etambutol y pirazinamida). Los resultados se obtienen a los 4 a 12 días después. (37)

En la prueba molecular de sonda del ADN , para la identificación directa de resistencia a isoniazida y rifampicina, así como para la identificación de M. tuberculosis en un paciente con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, de una muestra de esputo antes o durante el tratamiento. Los resultados están disponibles dentro de las 72 horas siguientes (38)

Hay tres formas por las cuales M. tuberculosis puede inducir resistencia a los medicamentos: 1) Creación de barreras que evitan que los medicamentos entren en las células. 2) Inducir enzimas que inactivan fármacos a nivel intracelular 3) Alterar el blanco de acción del fármaco, donde se producirán mutaciones puntuales en un gen del organismo, este último utilizado por el microbio más popular. Estos mecanismos no son los únicos incluso se combinan. (39)

La MDR-TB es un problema de salud pública creciente en todo el mundo; La MDR-TB se define como cepas de tuberculosis que son resistentes in vitro al menos a la isoniazida y la rifampicina.(40)

Cabe señalar que las mutaciones en el sitio de acción no siempre conducen a la resistencia medicamentosa. La probabilidad de resistencia a INH es (1:100), (ETB) (1:106), RIF es (1:108), etambutol y estreptomycin (S) (1:105), por lo que la probabilidad es la mutación simultáneamente a INH y RTF es (1:1016). (41)

La isoniazida debe ser activada por la catalasa-peroxidasa codificada por el gen katG de la micobacteria, que reduce la producción de ácido micotínico en las paredes celulares del cuerpo, este gen es inducido por la proteína oxyR. En el 50% de los casos, las poblaciones de bacterias resistentes a LNH presentan variación en el gen el antes mencionado. RIF ha descrito .2 estos mecanismos de resistencia: por un lado, las mutaciones en el gen

rpoB reducen la afinidad por los antibióticos en la subunidad beta del ARN bacteriano; en segundo lugar, con una disminución de la permeabilidad al fármaco en las membranas de las micobacterias.(42)

La interacción entre tuberculosis y la diabetes se describió por primera vez en 1012 en el tratado "El Canon de Avicena", que describe las complicaciones de la tuberculosis en pacientes con diabetes y el riesgo de tuberculosis en pacientes con diabetes. Además en la india en los escritos de un sabio tradicional, describió esta asociación como una combinación de síntomas (obesidad, vías urinarias, sed, incontinencia urinaria, autocontrol, inconsciencia y síntomas respiratorios) a los que denominó ' enorme'. (43)

Los pacientes con diabetes tienen múltiples defectos en los mecanismos de respuesta inmunitaria que afectan tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa; migración y quimiotaxis reducidas, reduciendo la fluidez de las membranas PMN; citotoxicidad de monocitos y macrófagos. La hiperglucemia altera la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares. También tenía niveles reducidos de factor 3 del complemento, IFN-gamma, IL 1 beta, TNF-alfa, IL-6, a diferencia de los pacientes no diabéticos.. (31)

2.3. Marco conceptual:

- **Caso de tuberculosis pulmonar:** Una persona diagnosticada con TB parenquimatosa pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular) (35)
- **Caso de TB pansensible:** Un caso de susceptibilidad de rutina todos los medicamentos de primera línea por pruebas convencionales. (43)
- **Caso de TB multidrogorresistente (TB MDR):** Un caso de resistencia concomitante a isoniazida y rifampicina en pruebas de laboratorio de rutina.(43)
- **Diabetes mellitus confirmada:** Glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dl, tolerancia a la glucosa luego de 75 gr ≥ 200 mg / dl, hemoglobina glicosilada HBA1C $\geq 6,5\%$; un paciente con síntomas clásicos de

hiperglucemia más glucosa aleatoria ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l).
(44)

2.4. Hipótesis:

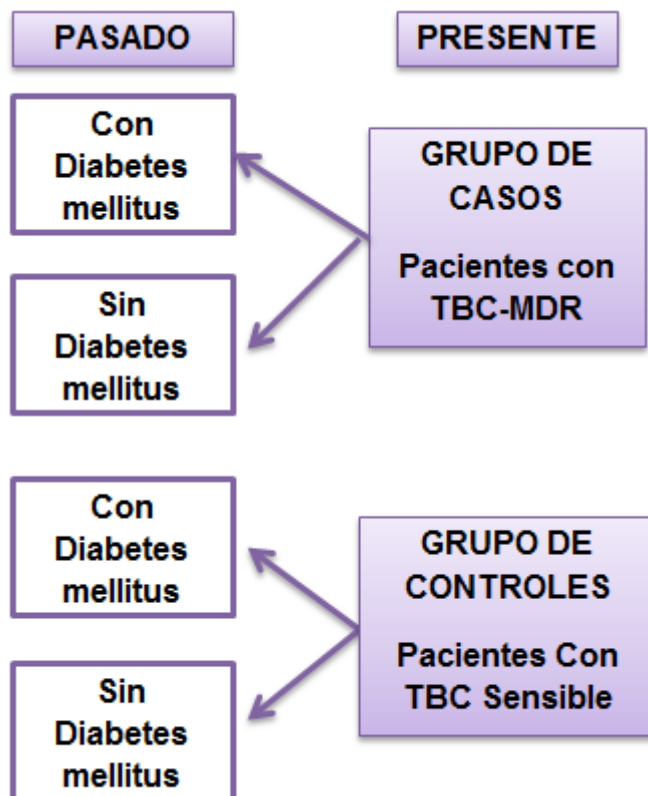
2.4.1 Hipótesis nula: Diabetes Mellitus no es como factor de riesgo para la Tuberculosis Multidrogo-Resistente en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019.

2.4.2. Hipótesis alternativa: Diabetes Mellitus si es factor de riesgo para la Tuberculosis Multidrogo-Resistente en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019.

III. METODOLOGÍA EMPLEADA:

3.1. Diseño de estudio

Estudio observacional, cuantitativo, analítico, longitudinal caso control, retrospectiva.



3.2. Población, muestra y muestreo:

3.2.1 Población de estudio:

Pacientes con Tuberculosis Pulmonar, mayores de 15 años en Piura del año 2013 – 2019 que cumplan con los criterios de selección.

Casos:

Criterios de inclusión:

- Los pacientes ingresados al programa “Estrategia Sanitaria para el control de la Tuberculosis” Piura- Perú del año 2013 al 2019.
- Diagnóstico de Tuberculosis pulmonar multidrogoresistente por prueba de sensibilidad molecular y/o prueba de sensibilidad convencional

- Mayores de 15 años.
- Primer episodio de la enfermedad.

Criterios de exclusión:

- Comorbilidad de VIH, cáncer.
- Tuberculosis extrapulmonar
- Condición de embarazo.
- Tuberculosis extra drogoresistente.
- Tuberculosis monoresistente
- Tuberculosis poliresistente

Controles:

Criterio de inclusión

- Los pacientes ingresados al programa “Estrategia Sanitaria para el control de la Tuberculosis” Piura- Perú del año 2013 al 2019.
- Diagnóstico de Tuberculosis pulmonar sensible
- Mayores de 15 años.
- Primer episodio de la enfermedad.

Criterios de exclusión

- Comorbilidad de VIH, cáncer.
- Tuberculosis extrapulmonar
- Condición de embarazo.
- Tuberculosis extra drogoresistente.
- Tuberculosis monoresistente
- Tuberculosis poliresistente

3.2.2. Muestra: Fórmula: (RJ, 1987)

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\varphi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Donde:

φ es el número de controles por caso,

P_1 es la proporción de casos expuestos,

P_2 es la proporción de controles expuestos,

$\bar{P} = (P_1 + \varphi P_2) / (1 + \varphi)$ es el promedio ponderado

$z_{1-\alpha/2} = 1,96$ = Coeficiente de confiabilidad del 95 %

$z_{1-\beta} = 0,8416$ = Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80 %

Cálculo de la muestra: Uso de Epidat 4.2 (Referencia: Diabetes y otros factores de riesgo de tuberculosis resistente a múltiples fármacos en una población mexicana con tuberculosis pulmonar: estudio de casos y controles. Alejandro Gómez-Gómez, a, B, C Martín Maga ~ na-Aquino, a, B, C Salvador López-Meza, D Marcelo Aranda-Alvarez, mi Dora E. Díaz-Ornelas, F María Guadalupe Hernández-Segura, gramo Miguel Ángel Salazar-Lezama, h Martín Castellanos-Joya, I y Daniel E. Noyola)

Se necesitó 61 pacientes Multidrogoresistentes y 244 pacientes no Multidrogoresistentes, en total 305 pacientes con Tuberculosis Pulmonar, mayores de 15 años en Piura del año 2013 – 2019. (Anexo 02).

3.2.3. Muestreo: Para este estudio se realizó una técnica de muestreo probabilístico aleatorio simple. Se enumeraron en lista todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y por un método de lotería del azar se escoge a los 61 pacientes con TBC-MDR y 244 TBC sensible

3.3. Definición operacional de variables

		Variable	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	Registro
VARIABLE INDEPENDIENTE		Diabetes Mellitus, previa.	Cualitativa	Nominal	DM según la guía ADA registrado en la historia clínica	-Si -No
		Diabetes Mellitus, en el transcurso de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	DM según la guía ADA registrado en la historia clínica	-Si -No
VARIABLE DEPENDIENTE		TBC- MDR	Cualitativa	Nominal	TBC-MDR según la norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis registrado en la historia clínica	-Si -No
VARIABLES INTERVARIABLES	Sociodemográficas	Edad	Numérica	Discreta	Tiempo de años registrados en historia clínica	En años
		Sexo	Categoría Dicotómica	Nominal	Género registrado en historia clínica	Masculino Femenino
		Niveles Socioeconómico	Categoría Politómica	Nominal	Nivel socioeconómico según el IPSOS registrado en la historia clínica	- A - B - C - D - E
		Posición de vivienda	Categoría Dicotómica	Nominal	Posición de vivienda registrado en historia clínica	Rural Urbano
	Antecedent	Fibrosis	Categoría	Nominal	Reporte de	. Sí

N I E N T E S	es patológicos	pulmonar	a Dicotómica		diagnóstico de fibrosis pulmonar en historia clínica	. No
		Consumo de Alcohol	Catagórica Dicotómica	Nominal	Reporte de diagnóstico de Alcoholismo en historia clínica	. Sí . No
		Fumadores	Catagórica Dicotómica	Nominal	Reporte de diagnóstico de tabaquismo en historia clínica	. Sí . No
	Datos clínicos	Estado nutricional	Cualitativa	Ordinal	De acuerdo IMC(Kg/m ²) registrado en la historia clínica	Normal: Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad III
		Anemia	Cualitativa	Ordinal	De acuerdo con la clasificación de la OMS descrita en la historia clínica	Grado I: Grado II: Grado III: Grado IV:

Definiciones operacionales

- **Nivel socioeconómico:**

- A: Ingreso promedio, \$12,660 y gasto mensual 62%
Numero de ambientes, 5, material parquet o madera pulida
El jefe de hogar tiene 56 años con universidad completa, 60%
es empleado de alguna empresa.
- B: Ingreso promedio, \$7,020 y gasto mensual 62%
Numero de ambientes, 4.6, piso de loseta o terrazos
El jefe de hogar tiene 55 años con universidad completa,
empleado de alguna empresa.
- C: Ingreso promedio, \$3,970 y gasto mensual 75%
Numero de ambientes, 3.8, material parquet o madera pulida

El jefe de hogar tiene 53 años con secundaria completa, trabajador independiente.

- D: Ingreso promedio, \$2,480 y gasto mensual 80%

Numero de ambientes, 3.2, techo de calamina, fibra de cemento

El jefe de hogar tiene 51 años con secundaria completa, trabajador independiente

- E: Ingreso promedio, \$1,300 y gasto mensual 87%

Numero de ambientes, 2.7 material piso de tierra y techo de calamina

El jefe de hogar tiene 54 años con primaria incompleta, trabajador independiente

- **Estado nutricional:**

- Normal: 18.5-24.9
- Sobrepeso 25-29.9
- Obesidad grado I (30-34.9)
- Obesidad grado II (35.39.9)
- Obesidad grado III (Mas de 40)

- **Anemia**

- Grado I: 10-15 mg/dl
- Grado II: 8-9.9 mg/dl
- Grado III: 6-7.9 mg/dl
- Grado IV: <6 mg/dl

3.4. Procedimientos y Técnicas:

Se solicitó a las autoridades del Programa de la Estrategia de Salud para el Control de la Tuberculosis que permitan el acceso a la información de la historia clínica y documentación de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar durante los años 2013 -2019, respetando siempre la confidencialidad de la información recibida. y su procesamiento es únicamente para fines de análisis de proyectos de investigación. Luego de obtener el consentimiento informado, acudió a la sala de archivo para obtener las historias clínicas de la base de datos del sistema informático

de pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, seleccionados de una muestra aleatoria simple para obtener un tamaño de muestra, la muestra concuerda con el estadístico anterior

Se utilizó una "revisión de la historia clínica" como técnica de recolección de datos y la "Tarjeta de control del paciente" para poder llenar el formulario de recolección de datos (Anexo 01); Se divide en dos partes, la primera datos de asociación (general), la segunda datos de DM. De la historia clínica se identificaron a los pacientes según su pertenencia a los casos y los controles.

De la misma se obtuvo datos que son variables intervinientes de edad, sexo, comorbilidades, estado nutricional, demografía, socioeconómico, alcohol, tabaco, posición de vivienda, anemia.

Se seleccionaron pacientes que presentaron TBC-MDR para nuestros casos y pacientes TBC sensible para nuestros controles. Se determinaron y compararon las proporciones de casos y controles que tienen DM y sin DM.

Los datos obtenidos se clasificaron de acuerdo a la definición de datos operativos ya mencionadas.

3.5. Plan de análisis de datos:

Los datos se presentan en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.

Estadística descriptiva:

Para las variables cuantitativas los resultados se presentaron usando medias y desviaciones estándar y/o medianas con rango intercuatílicos (RIC), se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas (panel cruzado). Gráficos de barras comparativos.

Estadística analítica:

Para evaluar los resultados se utilizó un análisis de dos vías, con una medida de riesgo, una razón de posibilidades con un intervalo de confianza del 95% adecuado y la prueba de chi-cuadrado de Pearson para su relación.

Estadígrafo:

Por la naturaleza del diseño se usó el odds ratio (OR)

3.6. Aspectos éticos:

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada de Antenor Orrego. Se requirió del consentimiento informado para ello se prestara atención a la declaración de Helsinki II (Nns: 11,12,14,15,22,23,24,25, 26, 27, 29 y 31) y ley general de salud (D.S 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA). Asimismo se contó con la autorización de los pacientes para hacer partícipes del estudio, respetando siempre la confidencialidad de la información obtenida así como la posibilidad de participar voluntariamente en el estudio o de negarse. (45)

No se generó daño, porque es un estudio que se realizó con pacientes curados antes tratados con antituberculosos, por lo cual no existe amenaza para su salud, Se obtuvo acceso a la información recopilada por el programa “Estrategia Sanitaria para el control de la Tuberculosis”.

Por otra parte, la investigación el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú que argumentó que se respetaron los estándares internacionales y nacionales, obtuvo la aprobación de un Comité de ética, y que no se debe incurrir en el plagio ni falsificación de datos.(46,47)

Nos regimos por la Ley General de Salud, Artículos 4, Artículos 117 y 120, en cuanto al suministro de información necesaria para la preparación del

estudio, sujeto a las reglas establecidas para circunstancias excepcionales.(48)

IV. RESULTADOS

4.1 Análisis e interpretación de datos

En esta investigación se recolectó información del programa de estrategia sanitaria para la prevención de la tuberculosis, del periodo 2013 -2019, encontrando una población de 305 pacientes con Tuberculosis Pulmonar mayores de 15 años en el departamento de Piura, repartidos en dos grupos: 61 pacientes para los casos (TBC-MDR) y 244 para los controles (no TBC-MDR)

Se identificó un 68.9% de DM previa en los casos y un 68.9% en los controles. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la DM previa y TBC-MDR. (OR=1 IC95%:0.545–1.833; p= 1.0) **(Tabla N°01)**

Se identificó un 78.7% de DM final en los casos y un 78.7% en los controles. No se halló relación estadísticamente significativa entre la DM final y TBC-MDR. (OR= 1 (0.504-1.984); IC95% ; p= 1.0) **(Tabla N°01)**

Observamos que los porcentajes de DM previo y final son los mismos en los pacientes con TBC-multidrogoresistentes y no TBC-multidrogoresistentes. Valores $p > 0,05$ no significativos. Además los intervalos de confianza de los OR incluyen a 1, lo cual significa que no hay asociación ni tampoco son factores de riesgo.

Se analizaron las variables sociodemográficas y los resultaron fueron: La edad mediana estadísticamente es la misma en los caso y los controles, $p > 0,05$. No hay asociación, encontramos igual porcentaje de pacientes, en sexo, nivel socioeconómico y posición de la vivienda en casos y controles, $p > 0,05$

La edad promedio es de 38 años para los casos y 35 años para los controles. El sexo masculino se presentó en un 60.7% tanto para casos y controles. Así mismo el sexo femenino presentó el 39.3% tanto en casos como en controles. **(Tabla N°02)**

El nivel socioeconómico A tuvo un 8.2% tanto en casos como en controles. El nivel B presentó un 19.7% en casos y controles. El nivel C tuvo un 21.3% tanto en casos como en controles. El nivel D presentó un 26.2% tanto en casos como

en controles. El nivel E presentó un 24.6% tanto en casos como en controles **(Tabla N°02)**.

La zona urbana tuvo un 52.5% tanto en casos como en controles. La zona rural presentó un 47.5% tanto en casos como en controles. **(Tabla N°02)**

Se analizaron las variables de antecedentes patológicos asociados a TBC-MDR y los resultados fueron: Ningún antecedente patológico se asocia a TBC-MDR, $p > 0,05$.

La fibrosis pulmonar se presentó en el 24.6% tanto en casos como en controles. El consumo de alcohol se presentó en un 41% de los casos y en un 33.3% tanto en casos como en controles. **(Tabla N°03)**

Se analizaron variables de antecedentes clínicos asociados a TBC-MDR y los resultados fueron: El estado nutricional y la anemia no se asocian a TBC-MDR.

El estado nutricional normal tiene un 23.0% en los casos y 21.0% en los controles, $p = 0.987$. El sobrepeso tiene un 16.4% en los casos y 16.8% en los controles. El grado I tiene un 36.1% en los casos y un 40.2% en los controles. El grado II tiene un 14.8% en los casos y un 16.0% en los controles. El grado III tiene un 9.8% en los casos y un 7.0% en los controles. **(Tabla N°04)**

No presentan anemia un 19.7% de los casos y un 23.0% de los controles, $p=0.56$. La anemia grado I se presenta en un 41.0% de los casos y en un 36.9% de los controles. La Anemia Grado II se presenta en un 16.4% de los casos y en un 17.2% de los controles. La Anemia Grado III se presenta en un 4.9% de los casos y en 10.2%. La anemia grado IV se presenta en un 18.0% de los casos y en 12.7% de los controles. **(Tabla N°04)**

Tabla N° 01: Diabetes Mellitus como factor asociado a TBC-Multidrogoresistente

Diabetes Mellitus		TBC-Multidrogoresistente				OR (IC 95%)	p
		Si		No			
		n	%	n	%		
DM previo	Si	42	68.9	168	68.9	1 (0,545-1,833)	1.000
	No	19	31.1	76	31.1		
DM final	Si	48	78.7	192	78.7	1 (0,504-1,984)	1.000
	No	13	21.3	52	21.3		
Total		61	100.0	244	100.0		

TABLA N° 02: Variables sociodemográficas asociadas a TBC-Multidrogoresistente

Variables sociodemográficas		TBC-Multidrogoresistente				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	37	60.7	148	60.7	1.000**
	Femenino	24	39.3	96	39.3	
Nivel socioeconómico	A	5	8.2	20	8.2	1.000**
	B	12	19.7	48	19.7	
	C	13	21.3	52	21.3	
	D	16	26.2	64	26.2	
	E	15	24.6	60	24.6	
Posición de vivienda	Urbano	32	52.5	128	52.5	1.000**
	Rural	29	47.5	116	47.5	
		P25	P75	P25	P75	Total
Edad		25	48	24	45	0.364*

* U de mann-Whitney, ** X² de Pearson, p < 0,05 significativo

TABLA N° 03: Variables de antecedentes patológicos asociadas a TBC-Multidrogoresistente

Antecedentes patológicos		TBC-Multidrogoresistente				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Fibrosis pulmonar	Si	15	24.6	60	24.6	1.000**
	No	46	75.4	184	75.4	
Consumo de alcohol	Si	25	41.0	100	41.0	1.000**
	No	36	59.0	144	59.0	
Fumadores	Si	20	33.3	80	33.3	1.000**
	No	40	66.7	160	66.7	

**X² de Pearson, p < 0,05 significativo

TABLA N° 04: Variables de antecedentes clínicos asociadas a TBC-Multidrogoresistente

Antecedentes clínicos		TBC-Multidrogoresistente				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Estado nutricional	Normal	14	23.0	49	20.1	0.987**
	Sobrepeso	10	16.4	41	16.8	
	Grado I	22	36.1	98	40.2	
	Grado II	9	14.8	39	16.0	
	Grado III	6	9.8	17	7.0	
Anemia	Normal	12	19.7	56	23.0	0.56**
	Grado I	25	41.0	90	36.9	
	Grado II	10	16.4	42	17.2	
	Grado III	3	4.9	25	10.2	
	Grado IV	11	18.0	31	12.7	

** X² de Pearson, p < 0,05 significativo

V. DISCUSION

La diabetes y la tuberculosis son enfermedades que se muestran en nuestro país con gran frecuencia y se observa a menudo su coincidir; sin embargo, los resultados obtenidos en esta investigación no mostraron asociación estadísticamente significativa entre Diabetes Mellitus previa con TBC-MDR, ni entre Diabetes Mellitus final con TBC-MDR. Por lo tanto, la diabetes no es un factor de riesgo para la TBC-MDR. Desde el desarrollo del programa: Estrategia sanitaria para la prevención de la tuberculosis, se han realizado exámenes de detección de diabetes para garantizar un buen manejo de la preparación de TBC-MDR. La estrategia propuesta se basa en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, así como en las recomendaciones sobre los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030, que pretenden eliminar la TB en un futuro próximo.

En el 2015 en Mexico un estudio de casos y control de diabetes y otros factores de riesgo de TBC-MDR según el estudio A. Gómez et al, el resultado fue similar al de este estudio, porque no hubo diferencias estadísticamente significativas para identificar que la diabetes es un factor de riesgo para la TBC-MDR con un OR:2,29; IC del 95%(1.08-4.86) aunque la prevalencia de la DM aumenta con la edad y aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento. La prevalencia de DM en pacientes con tuberculosis es mayor en la población hispana (México-EE. UU.) que en otras poblaciones.(12). Lo respalda el estudio de N.Rojas en el 2021 en Perú, que demuestra que no existe una relación estadísticamente significativa entre la DM2 y TBC-MDR (OR= 1,0; IC95% 0,8 – 1,3; p=0,85). La prevalencia de pacientes TBC-MDR con DM2 son altas, por lo que ESSALUD ha creado estrategias de control de estas dos patologías.(49)

Corroborado en la investigación de Anghella VG y Yngrid ZL en 2018 para identificar los elementos de pronósticos de TBC-MDR en Huánuco, desde, el 0.9% de los pacientes con tuberculosis sensible y el 8.1% de los TBC-MDR presentaron diabetes A pesar de la baja frecuencia, según el análisis bivariado se ha establecido una conexión significativa estadística (p=0,004), pero en el multivariado no es un elemento pronosticado (50)

Lo ratifica Hiram T. et al en el 2020 en Toronto, Canada para identificar los factores riesgos de TBC-MDR, de los cuales la diabetes se presentò al 17% con TBC-MDR y 17,5% sin TB-MDR, con un OR= 0,75 IC95%=0,33–1,68, p=0,488, no considerándose factor de riesgo, al igual que este estudio.(51)

Se realizó una investigación para demostrar si la DM2 era un factor de riesgo de la TBC-MDR, donde la DM 2 fue de 9.1% en los casos y el 4% de los controles, no encontrándose significativas diferencias, con un OR:2.48 IC 95%:0.68 - 8.47. apoyado por Elizabeth PL. (52)

Gutarra P en su tesis del 2015, identificó los factores de riesgo de la TBC-MDR en el callao Perú, la diabetes con un OR: 0.99; IC95%:0.25-3.41, sin resultado significativos confirmando nuestro estudio. (53)

Al contrario en la investigación realizada por E.Arroyo (2020) en Sao Pablo identificó que la DM aumento la posibilidad de producir TBC-MDR (OR:2,34; IC 95 %: 1,87–2,91) , pero aún no hay una explicación científica, se proponen hipótesis como: Con un sistema inmunitario comprometido, una respuesta lenta al tratamiento, facilitando las infecciones. (54) También lo constató en el 2017 Liu.Q en un metanálisis encontrando una asociación significativa entre la DM y la TBC-MDR primaria (OR = 1,71; IC 95% = 1,32-2,22) siendo mas frecuente en caucásicos y asiáticos. (55).

Confirmandolo Tegegne BS en 2018 donde realizó metaanálisis, de 15 países con 24 estudios observacionales declaró que hubo asociación de la DM con TBC-MDR con OR = 1,97; P=0,03; IC95 % =1,58–2,45. Por ello se busca centros de salud descentralizados, apoyo político y social combinado buscando controlar el desarrollo continuo de la TBC-MDR en el Perú a través de intervenciones contra las comorbilidades. (56)

Verificándolo en el 2022 Marcos AP, quien realizó una investigación en Trujillo para establecer si la DM II es un factor de riesgo de la TBC-MDR. La prevalencia de Diabetes fue 18,5% en TBC-MDR y 8.1% en TBC-sensible con un OR ajustado 2,52, p= 0,019, IC 95%:1,16–5,48; Aumentando el riesgo en 2,52 veces.(57)

Apoyandolo Bravo en el 2017 con su estudio en Vitarte ESSALUD para identificar los factores de riesgos de la TBC-MDR. Se encontró que los pacientes diabéticos tenían 6,54 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis multidrogorresistente que los pacientes no diabéticos un OR: 6.54 y un IC 0.88-73.92.(59)

Conrroborado por Cotrado JR desarrollo una tesis de caso control en el 2020, donde el 20% de los casos presenta concomitantemente diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 con TBC-MDR, con un tiempo de enfermedad de al menos 6 meses antes de contraer TBC-MDR(OR: 3,92 y un IC 95%: 1,01-15,22). (58)

Según Céspedes en el 2018 realizó una revisión sistemática, del total de 10 artículos revisados, el 90% de estos muestran a la Diabetes Mellitus como un factor de riesgo en el comportamiento de fracaso del tratamiento de la TB provocando.(60)

Según Pérez, en un estudio de cohortes en México en una población de 183 pacientes con TBC- DM encontró dos veces más riesgo de fracaso al tratamiento en pacientes TB-DM y persistencia del BK Positivo a los 2 meses del tratamiento también se encontró mayor resistencia a fármaco de primera línea en pacientes TB-DM, así como persistencia de sintomatología de TB(61)

Además en este estudio se encontró en las variables que no hay asociación en el sexo, nivel socioeconómico y posición de la vivienda para ser factores de riesgo para TBC-MDR. Al igual que este trabajo el estudio de Tadesse F, en Etiopia en 2015 determinó en un análisis multivariado, que habilitar una zona urbana no fue factor de riesgo para TBMDR con un OR: 2,7; IC 95% (1,35-5,5), el 82,2% viven en zona urbana mientras que 17,8% en zonas rurales. (62). A diferencia de este estudio, Luis HG et al en el 2018 en Colombia identificó que la zona urbana es un factor de riesgo para TBC-MDR, con un OR e IC 95% en casos y controles respectivamente: 0,49 (0,29-0,82) / 0,6 (0,36-0,97). Estos resultados inquietantes indican por el espacio pequeño en la construcción. (63)

A diferencia de este trabajo donde la edad no tiene asociación con la TBC MDR, la investigación de Shrakina A. et. al, sobre Tuberculosis

Multidrogorresistente en Bielorrusia en el análisis multivariado encontraron, que un factor protector contra la TBC-MDR es la edad mayor de 35 años.(64). Lo respalda, Ayinalem en el 2021, donde los mayores de 45 años (OR; 0,76, IC 95%; 0,55, 0,97) tenían menor Riesgo de TB-MDR en comparación con sus contrapartes.(65) Al igual que, Pengchenghuai en el 2018 donde los eran más jóvenes en los casos que los controles, edad meda de los casos: 35.5 y de los controles es 41.62; un un $P=0,033$ por lo que no tuvo significancia estadística. (66)

El sexo masculino en nuestro estudio no fue significativamente estadístico, se corrobora en el estudio de Luis HG, en 2018 en un metaanálisis de Colombia, donde representa el OR 0,24/4,9 con un IC 95%:0,06-1,01(63). Se rectifica en el metaanálisis de Meid F, 2019, donde se demostró un OR = 1,03, IC del 95 % = 0,90–1,17; lo que indica que el hombre no era un factor de riesgo para la TB-MDR.(67). Caso contrario fue el estudio de 2021 en Amahara, Getahun demostró que el 55,1% de los casos y el 54,9% de los controles eran hombres en Amahara, podría ser porque los hombres tienen tendencia a no adherirse al tratamiento, lo que incrementa su riesgo de desarrollar TB-MDR (68)

Al igual que nuestro estudio, Job DD en el 2018 en Lambayeque, su investigación concluyó que la frecuencia de Tabaquismo fue de 8.5% en los TBC-MDR y 4.2% en los TBC-Sensibles, sin diferencias estadísticas significativas ($p=0.25$), con un OR=2.09; IC 95% de 0.58-7.53. (69)

Arnaud en el 2021 realizó un estudio para reconocer los factores influyentes en la TBC-MDR en Burundi al contrario de este estudio, el tabaco (ORa=3,17; IC 95%: 2,06-5,45; $p < 0,001$) fue un factor de riesgo. (70). Lo respalda el artículo publicado en 2016 por Zhang C , donde el haber fumado alguna vez (ORA = 2,07, IC 95 %: 1,66–3,19) contribuyen al desarrollo de TBC-MDR en la provincia de Henan en China. (71). De igual manera en la investigación en Marahatta en Nepal identificó que el hábito de fumar previo es un factor de riesgo para TBC-MDR con un OR= 4,5; IC 95%(1,24-16,2), por lo que es una prioridad el fomentar el abandono del hábito de fumar. (72). También en el estudio de Elduma AH en el año 2019 en Sudan; de tabaquismo en pipa de agua (OR, 3,23; IC 95%:1,73-6,04) como factor asociado a la TBC-MDR. (73)

Song en el año 2022 no encontró un impacto independiente de la ingesta de alcohol en la TBC-MDR; en su estudio el G2 equivale al bebedor, no fumador que representa un 16,4% con un $P=0.241$ de la TBC-MDR (74). Caso contrario EN 2020 Anghella VG en Huanuco, en el análisis bivariado se encontró la asociación significativa entre la TB-MDR y el alcohol con un $p: 0,003$ OR: 3,69 IC: 1,63- 8,35. (74). Corroborado por Bravo en el 2017 en vitarte ESSALUD para identificar los factores de riesgos de la TBC-MDR. Donde el OH tuvo 5,1 veces más probabilidades de tener TBC-MDR, con un OR:5.10 y un IC 95%: 1.12-25.68. Los alcohólicos son generalmente incumplidores de sus tratamientos, lo que favorece el desarrollo de resistencias.(59)

Al igual que nuestro estudio, Avalos en Callao-Perú en 2020. La categoría IMC no es un factor de riesgo para padecer de TBC-MDR en el análisis bivariado el IMC Normal: OR:0,97 (IC95%: 0,19-4,93), sobrepeso: OR:0,73 (IC95%:0,18-2,94) , obesidad leve: OR:3,88 (IC95%: 0,37-40,70) por lo que no son un factor significativamente estadístico. (76). Lo avala Nuñez en el 2018, en su tesis de Ventanilla resultó que el sobrepeso tuvo un OR: 0,10; IC 95%: 0,00-1,32; $p: 0,43$ por lo que no hay una asociación significativamente estadística.(77).

A diferencia del estudio en la China rural encontró que el IMC supera los 28,0 kg/m^2 fue un factor de riesgo independiente de TBC-MDR con un OR: 1,17, IC del 95%: 1,04-1,33). (78) Lo confirma Song WM en el 2021 en su investigación hubo más casos de TB-MDR (5,36 % frente a 3,41 %) o MDR3 (INH + RFP + SM) (3,22 % frente a 1,68 %) en el grupo con sobrepeso que en el grupo normal, con un $P < 0,05$ por lo que fue significativo. Una explicación puede ser que el Mycobacterium tiene menos virulencia, por la elevada exposición a grasas y la inmunorregulación de la leptina, además y la velocidad de reproducción con los cuerpos lipídicos es más lenta. (79). Apoyado por Shao Y en 2019 los casos de sobrepeso tenían una mayor posibilidad de padecer TBC-MDR, cada desviación estándar más alta del IMC se asociaba con una probabilidad 1,42 en el sur de Asia entre 31.118 participantes.(80)

Al igual que nuestro estudio, Culqui CA, en el 2022 en el norte dl Perú El nivel socioeconómico bajo se presentó en 96.8% ($n=30$) de los casos y 88.2% ($n=82$) de los controles, sin que se encontrara diferencia significativa ($p=0.291$).

hicieron que el paciente no pudiera pagar el costo del tratamiento y terminar el período de tratamiento, lo que llevó a la interrupción del tratamiento.(81)

VI. CONCLUSIONES

- La Diabetes Mellitus no tiene asociación con Tuberculosis Multidrogo-resistente en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019
- La frecuencia es igual para casos y controles para el nivel socioeconómico, posición de vivienda,
- La frecuencia es igual para casos y controles de los antecedente patológico como fibrosis pulmonar, consumo de OH y fumadores
- La frecuencia es igual para casos y controles del estado nutricional y la anemia

VII. RECOMENDACIONES

- Un esfuerzo integrado y conjunto con el plan estratégico de salud para detener la TB es fundamental para asegurar un adecuado seguimiento y control de la TBMDR y la DM2 para tratar de limitar ambas comorbilidades.
- Se debe realizar un estudio multicéntrico para obtener una comprensión más amplia de si la diabetes es un factor de riesgo para la TB.
- Se recomienda a los pacientes con TB ya sus familias que reciban educación sanitaria sobre el control de la infección de TB y las medidas necesarias para limitar la propagación de la TB-MDR en el hogar.
- Se recomienda realizar un estudio actualizado, después de la pandemia del COVID-19 porque los casos de tuberculosis y diabetes mellitus han aumentado.

VIII. LIMITACIONES:

Hay una serie de limitaciones en este estudio que deben citadas, la primera y más importante limitación es que en esta investigación no se tomó en cuenta el antecedente del contacto con otro paciente TBC-MDR, además de otros factores importantes como abandono del tratamiento antituberculoso con sus diferentes causas para poder desarrollar TBC-MDR.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes de los diferentes grupos de edad con tuberculosis pulmonar pueden diferir en otras áreas geográficas, especialmente en aquellas que presentan una mayor prevalencia para dicha infección como lo es el departamento de Lima, obteniendo una mayor frecuencia de TBC-MDR que nuestro medio.

Los ancianos fueron definidos arbitrariamente con un límite de edad de 65 años. En la situación actual del covid-19 , el impedimento de las relaciones sociales dificultan un asesoramiento más dinámico.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Global Tuberculosis Programme. 2019;283.
2. Rios J. Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción) [Internet]. MINSA. 2018. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>.
3. Ministerio de Salud -Dirección general de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú, estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Lima: USAID; 2012. [Citado el 2019 jul 20] Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012>.
4. Rios IJ. Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción). Lima: MINSA 2018. [consultado el 14 de diciembre 2019]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>.
5. MINSA. Perfil de la tuberculosis - Perú [Internet]. 2020 [citado 2019 jul 19]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/PerfilTB.aspx>
6. A. Guptan , A. Shah Tuberculosis y diabetes: una evaluación . Ind J Tub , 47 (2000) , págs. 3 - 8
7. Araia ZZ, Mesfin AB, Mebrahtu AH, Tewelde AG, et al. Diabetes Mellitus and Its Associated Factors in Tuberculosis Patients in Maekel Region, Eritrea: Analytical Cross-Sectional Study. Diabetes Metab Syndr Obes. [Internet] 2021 Feb 4 [Citado el 2021 jul 20] ;14:515-523. doi: 10.2147/DMSO.S293557.
8. Segura-Cerda CA, Marquina-Castillo B. et al. BCG and BCGΔBCG1419c protect type 2 diabetic mice against tuberculosis via different participation of T and B lymphocytes, dendritic cells and pro-inflammatory cytokines. npj Vaccines [Internet]. 2020;5(21). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-020-0169-6>

9. Lin Y, Harries AD, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus-tuberculosis. Una guía para la práctica esencial. 1° Ed. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2019.
10. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. PLOS ONE. 2017;12(4):e0175925.
11. Ali MH, Alrasheedy AA, Hassali MA, Kibuule D, Godman B. Predictors of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in Sudan. Antibiotics (Basel). [Internet] 2019 Jul 9 [Citado el 2021 jul 20] ;8(3):90. doi: 10.3390/antibiotics8030090..
12. Zevallos M. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso esquema i en la red de salud san juan de lurigancho, lima, Perú [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Cayetano Heredia; 2017. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1030/Factores_ZevallosRomero_Maritza.pdf?sequence=1#:~:text=Seg%C3%BAn%20los%20estudios%20de%20cohorte,de%20los%20principales%20obst%C3%A1culos%20para.
13. Calderón C. Frecuencia de abandono del tratamiento antituberculoso y factores de riesgo en un Centro Nacional de Excelencia en tuberculosis. Lima, Perú 2010-2015 [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2018. Disponible en: https://repositorioacademico.upc.edu.pe/bitstream/handle/10757/624999/Calder%C3%B3n_sc.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Rivera O, Benites S, Mendoza J. Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú. Biomedica [Internet]. 2019; Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4564/4387>
15. Anduaga-Beramendi Alexander, Maticorena-Quevedo Jesus, Beas Renato, Chanamé-Baca Diego M, Veramendi Mary, Wiegering-Rospigliosi Andrés et al . Factores de riesgo para el abandono del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en un establecimiento de salud de atención primaria, Lima, Perú. Acta méd. peruana [Internet].

- 2016 Ene [citado 2023 Mayo 15] ; 33(1): 21-28. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100005&lng=es.
16. Bazán S, Ancajima E. Factores asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en el departamento de Piura, Perú 2009–2014. Infectio [Internet]. 2018; Disponible en: <https://prueba.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/749/804>
17. Huapaya R. Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del centro de salud san cosme - la victoria. 2016 y 2017 [internet]. [lima - Perú]: universidad ricardo palma; 2018. Disponible en: https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/1406/RHUA_PAYA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
18. Altamirano G. Factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente en el hospital nacional dos de mayo en el periodo 2014 – 2018 [Internet]. [Lima - Perú]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2019. Disponible en: <https://repositorio.upsjb.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14308/2050/T-TPMC-GINA%20MILENKA%20PIERINA%20ALTAMIRANO%20ARAUCO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Benites K. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente de los establecimientos de salud de piura 2015-2018 [Internet]. [Piura - Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego ; 2020. Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/6070/1/REP_MEH_U_KATICZIA.BENITES_FACTORES.ASOCIADOS.TUBERCULOSIS.MULTIDROGORRESISTENTE.ESTABLECIMIENTOS.SALUD.PIURA.2015-2018.pdf
20. Gómez A, Magaña M, López S, Aranda M, et al. Diabetes and Other Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in a Mexican Population with Pulmonary Tuberculosis: Case Control Study. Arch Med Res. [Internet] 2015 Feb [Citado el 2019 jul 20] ;46(2):142-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.01.006.

21. Pérez LM, Fuentes FJ, Zenteno R. Type 2 diabetes mellitus and its influence in the development of multidrug resistance tuberculosis in patients from southeastern Mexico. *J Diabetes Complications*. [Internet] 2015 [Citado el 2019 jul 20] ;29(1):77-82. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.09.007. PMID: 25303784.
22. Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, et al. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case-control study on risk factors. *PLoS One*. [Internet] 2014 Aug 19 [Citado el 2019 jul 20] ;9(8):e105214. doi: 10.1371/journal.pone.0105214.
23. Jitmuang A, Munjit P, Foongladda S. Prevalence and factors associated with multidrug-resistant tuberculosis at Siriraj hospital, Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. [Internet] 2015 Jul [Citado el 2019 jul 20] ;46(4):697-706. PMID: 26867390.
24. Carreira S, Costeira J, Gomes C, André JM, Diogo N. Impact of diabetes on the presenting features of tuberculosis in hospitalized patients. *Rev Port Pneumol*. [Internet] 2012 Sep-Oct [Citado el 2019 jul 20] ;18(5):239-43. doi: 10.1016/j.rppneu.2012.04.001.
25. Arroyo LH, Yamamura M, Ramos ACV, Campoy LT, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in São Paulo-Brazil: a multilevel Bayesian analysis of factors associated with individual, community and access to health services. *Trop Med Int Health*. [Internet] 2020 Jul [Citado el 2020 oct 05] ;25(7):839-849. doi: 10.1111/tmi.13409.
26. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol*. [Internet] 2008 Jun 15 [Citado el 2020 oct 05] ;167(12):1486-94. doi: 10.1093/aje/kwn075.
27. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2020;67:295–311. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005>
28. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2019;29(1):1–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.002>
29. Yogui F. Factores de riesgo para desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional “Dos de Mayo”, de junio de 2015 a junio de 2016 [Internet]. [Lima-Perú]: Universidad

- Ricardo Palma; 2017. Disponible en:
<https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/5233/MED-Yogui%20Lib%20c3%b3n%2c%20Fernando.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Delgado G. Efecto de la diabetes tipo 2 sobre las consecuencias clínicas en pacientes que cursaron con tuberculosis pulmonar. Estudio de cohorte en población veracruzana [Internet]. [Cuernavaca]: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA ; 2017. Disponible en: <https://catalogoinsp.mx/files/tes/055306.pdf>
 31. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lonroth K. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int J Tuberc.* 2015;19(8):879–86
 32. Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, Sapkota B. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020;47(5):4065–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-020-05413-7>
 33. Tendolkar MS, Tyagi R, Handa A. Review of advances in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2021;68(4):510-515. doi:10.1016/j.ijtb.2021.07.002
 34. Zaheen A, Bloom BR. Tuberculosis in 2020 - New Approaches to a Continuing Global Health Crisis. *N Engl J Med.* 2020 Apr 2;382(14):e26. doi: 10.1056/NEJMp2000325. PMID: 32242354.
 35. MINSA. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis. Perú. 2018
 36. Singh Dewhare S. Drug resistant tuberculosis: Current scenario and impending challenges. *Indian J Tuberc.* 2022 Apr;69(2):227-233. doi: 10.1016/j.ijtb.2021.04.008. Epub 2021 Apr 20. PMID: 35379406.
 37. Miller E, Cantrell C, Beard M, Derylak A, Babady NE, McMillen T, Miranda E, Body B, Tang YW, Vasireddy R, Vasireddy S, Smith T, Iakhiaeva E, Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Moreno E, Totty H, Deol P. Performance of Vitek MS v3.0 for Identification of *Mycobacterium* Species from Patient Samples by Use of Automated Liquid Medium Systems. *J Clin Microbiol.* 2018 Jul 26;56(8):e00219-18. doi: 10.1128/JCM.00219-18. PMID: 29875193; PMCID: PMC6062784.

38. Ramos-Sono D, Laureano R, Rueda D, Gilman RH, La Rosa A, Ruiz J, León R, Sheen P, Zimic M. An electrochemical biosensor for the detection of Mycobacterium tuberculosis DNA from sputum and urine samples. PLoS One. 2020 Oct 28;15(10):e0241067. doi: 10.1371/journal.pone.0241067. PMID: 33112923; PMCID: PMC7592764.
39. Acevedo GA, Vega A, Ribón W. Tuberculosis Multidrogoresistente. Rev. Univ. Ind. Santander. Salud [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Apr 08]; 45(3): 87-92. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072013000300010&lng=en
40. Garcia Y. Diabetes Mellitus Como Factor De Riesgo Para Multidrogoresistencia En Pacientes Con Tuberculosis Pulmonar En El Hospital Regional José Mendoza Olavarría “JAMO II TUMBES” [Internet]. [Trujillo]: UPAO; 2019. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/4738/1/RE_SEG_ESPE_MED.HUMA_YURI.GARCIA_DIABETES.MELLITUS.COMO.FACTOR_DATOS.PDF
41. Gómez V, Gómez A, Robledo J, Hernández J. Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium tuberculosis: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. Rev Salud [Internet]. 2018;20(4):491–497. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rsap/2018.v20n4/491-497>
42. Dye C, Bourdin Trunz B, Lonroth K, Roglic G, Williams BG. Nutrition, diabetes and tuberculosis in the epidemiological transition. PloS One [Internet]. 2011;6(6):21161. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0021161>
43. MINSA. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis. Perú. 2013.
44. Fisher R. La Asociación Americana de la Diabetes Publicó los Estándares de Cuidados para Diabetes para Guiar la Prevención, el Diagnóstico y Tratamiento para Personas con Diabetes [Internet]. American Diabetes Association. 2022 [citado el 19 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://diabetes.org/newsroom/comunicado-de-prensa/2022/La-asociaci%C3%B3n-americana-de-la-diabetes-public%C3%B3-los-est%C3%A1ndares-de-cuidados-para-diabetes-para-guiar-la-prevenci%C3%B3n-el-diagn%C3%B3stico-y-tratamiento-para-personas-con-diabetes>

45. Machin DC. Sample size tables for clinical studies. En C. M. Machin D, *Sample size tables for clinical studies* (págs. 19-20). España: 2ª ed. Blackwell Science Ltd.
46. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [fecha de acceso 24 de abril 2018]. URL disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
47. Código de ética y Deontología. Colegio médico del Perú.[Internet] 2021 [citado 2019 Sep 12]; 10(4). Disponible en <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2020/01/CODIGO-DE-ETICA-Y-DEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
48. Congreso de la república. Ley General de Salud ley N° 26842. [citado 2019 Sep 12]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/1_Ley_26842-1997-Ley-General-de-Salud-Concordada.pdf
49. Rojas N. Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo para Tuberculosis Multidrogorresistente en Perú. [Trujillo]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2021.
50. Valdivia A, Zavala Y. Factores Predictores De Tuberculosis Multidrogorresistente En Pacientes Con Tuberculosis Pulmonar En Los Establecimientos De Salud Dependientes De La Micro Red Huánuco, El Hospital Essalud li Huánuco Y El Hospital Regional Hermilio Valdizán, Entre Enero De 2010 Y Diciembre De 2015 [Internet]. [Huánuco, Perú]: Universidad Nacional Hermilio Valdizán ; 2018. Disponible en: <https://repositorio.unheval.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13080/3041/TMH%2000103%20V19.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
51. Hiram T, Sabur NF, Derkach P, McNamee J, Song H, Marras TK, et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis at a referral centre in Toronto, Ontario, Canada: 2010– 2016. *Can Commun Di.* 2020;46(4):84–92
52. Ponce E. Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del programa de TBC del Hospital de Huaycán [Internet]. [Huaycán]: Universidad

- Nacional Federico Villareal; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.13084/6284>
53. Gutarra A, Ramos M. Factores de riesgo asociados a tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en pacientes del hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren - Callao - Perú [Internet]. [Huancayo - Perú]: Universidad Nacional del Centro del Perú ; 2015. Disponible en: https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/604/TMH_02.pdf?sequence=1&isAllowed=y
54. Arroyo L, Yamamura M, Vieira A. Determinantes de la tuberculosis multidrogoresistente en Sao Paulo Brasil: Un análisis bayesiano multinivel de los factores asociados con el individuo, la comunidad y el acceso a los servicios de salud. Medicina Tropical y Salud Internacional [Internet]. 2020;25(7):839–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.13409>
55. Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. Sci Rep [Internet]. 2017;7(1):1090. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01213-5>.
56. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA et al. Asociación entre diabetes mellitus y tuberculosis multirresistente: evidencia de una revisión sistemática y metanálisis. Syst Rev [Internet]. 2018;(2018):161. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-018-0828-0>
57. Arias M. Diabetes Mellitus II Como Factor De Riesgo Para Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente Red Trujillo 2010 - 2019 [Internet]. [Lima, Perú]: Universidad San Ignacio de Loyola; 2022. Disponible en: <https://repositorio.usil.edu.pe/server/api/core/bitstreams/1702d60c-1f4e-4941-abc0-3e3af78fd952/content>
58. Cotrado J. Factores de Riesgo para Tuberculosis Mutidrogoresistente en Tacna - Perú 2012 - 2018 [Internet]. [Tacna - Perú]: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann - Tacna; 2020. Disponible en: http://tesis.unjbg.edu.pe/bitstream/handle/UNJBG/3993/1776_2020_cotrado_incacutipa_jr_facsc_medicina_humana.pdf?sequence=1&isAllowed=y
59. Bravo J. Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogo resistente en el Hospital II Vitarte Essalud durante el periodo Enero del 2010 – Diciembre 2016. [Lima-Perú]: Universidad Ricardo Palma ; 2017.

60. Céspedes A. Diabetes mellitus como riesgo para provocar fracaso al tratamiento en pacientes con tuberculosis [internet]. [lima - Perú]: universidad privada norbert wiener; 2018. Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/2821/T_RABAJO%20ACAD%c3%89MICO%20Ccoicca%20Flor%20-%20C%c3%a9spedes%20Ang%c3%a9lica.pdf?sequence=1&isAllowed=y
61. Pérez L, Restrepo A, Fuentes F, Ravinandrah D, Morales J, López Alvarenga, et al. The effect size of type 2 diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance and adverse treatment outcomes. *Tuberculosis Edinb* 42 [Internet] 2017; 103(83) Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237037>.
62. Tadesse F. Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in Addis Ababa, Ethiopi. *Universal Journal Of Public Health* [Internet]. 2015;3(2):65–70. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/272019725_Risk_Factors_for_Multi-drug_Resistant_Tuberculosis_in_Addis_Ababa_Ethiopia
63. Higueta L, Arango C, Cardona J. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. *Rev Esp Sal* [Internet]. 2018;92. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100505&lng=es
64. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A. Multi-drug Resistant tuberculosis in Bielorrussia: The magnitude of the problem and the associated risk factors. *Bull World He.* 2013;91:36–45.
65. Alemu A, Workneh Z, Diriba G, Gumi B. Risk factors associated with drug-resistant tuberculosis in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Transboun* [Internet]. 2021;69(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/355962562_Risk_factors_associated_with_drug-resistant_tuberculosis_in_Ethiopia_A_systematic_review_and_meta-analysis
66. Huai P, Huang X, Cheng J, Zhang C. Proportions and Risk Factors of Developing Multidrug Resistance Among Patients with Tuberculosis in China: A Population-Based Case-Control Study. *Microbial Drug* [Internet]. 2016;22(8). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/300079285_Proportions_and_Ri

[sk Factors of Developing Multidrug Resistance Among Patients with Tuberculosis in China A Population-Based Case-Control Study](#)

67. Feng M, Xu Y et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in China: A meta-analysis. *Public health nursing*. 2019;36(3):257-69
68. Getahun siera ambaymi ,Gebiyaw wudie _ Tsegaye . factores Asociado con Resistencia a múltiples drogas sta Nuevo Testamento Tubercupérdida entre tuberculosis Pensilvania clientes en Seleccionado Centro de Tratamientos de Amhara Región; ACaja - Espárrago de control y . etíopej Salud ciencia 20 21 ; 31 (1): 25 .doi:<http://dx.doi.org/10.4314/ej.hs.v31i1.4>
69. Davila J, Fernández D. “FACTORES NO TRASMISIBLES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE. RED DE SERVICIOS DE SALUD CHICLAYO. 2008 – 2017 [Internet]. [Lambayeque-Perú]: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2018. Disponible en: <https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/1830/BC-TES-TMP-725.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
70. Iradukunda A, Ndayishimiye GP, et al. Key factors influencing multidrug-resistant tuberculosis in patients under anti-tuberculosis treatment in two centres in Burundi: a mixed effect modelling study. *BMC Public Health*. 2021 Nov 23;21(1):2142. doi: 10.1186/s12889-021-12233-2. PMID: 34814876; PMCID: PMC8609742
71. Zhang C, Wang Y, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health*. 2016 Jan 16;16:42. doi: 10.1186/s12889-016-2711-z. PMID: 26775263; PMCID: PMC4715352.
72. Marahatta SB, Adhikari B, Mishra SR, Raut S, Ramasoota P, Malla P, Kaewkungwal J, Singhasivanon P. Association of Previous Smoking Habit and Perceived Social Discrimination with the Risk of Multi-Drug Resistant Tuberculosis in Central Nepal. *J Nepal Health Res Counc*. 2015 Jan-Apr;13(29):95-101. PMID: 26411721.

73. Elduma AH, Mansournia MA, Foroushani AR, Ali HMH, Elegail AMA, Elsony A, Holakouie-Naieni K. Assessment of the risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Sudan: a case-control study. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019014. doi: 10.4178/epih.e2019014. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31010280; PMCID: PMC6545493.
74. Valdivia A, Zavala N, Dámaso B, Panduro V, Segama E, Arteaga K. Predictores clínicos de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes con tuberculosis pulmonar en Huánuco, Perú. 2010-2015. *Revista de la facultad de Medicina Humana* [Internet]. 2020;20(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000200193&lng=es
75. Song WM, Li SJ, Liu JY, Fu Q, Xu TT, Tao NN, Zhang QY, Liu SQ, An QQ, Zhu XH, Liu Y, Yu CB, Li YF, Dong J, Li HC. Impact of alcohol drinking and tobacco smoking on the drug-resistance of newly diagnosed tuberculosis: a retrospective cohort study in Shandong, China, during 2004-2020. *BMJ Open*. 2022 Jul 28;12(7):e059149. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059149. PMID: 35902191; PMCID: PMC9341182.
76. Avalos C, Imán F, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An Facmed*. 2014;75(3):233-6
77. Nuñez R. Principales comorbilidades asociadas en los pacientes diagnosticados con TBC MDR en la Red de Servicios de Salud de Ventanilla 2015-2016. [Lima - Perú]: Universidad Ricardo Palma; 2018.
78. Zhang H, Li X, Xin H, Li H, Li M, Lu W, Bai L, Wang X, Liu J, Jin Q, et al. Asociación del índice de masa corporal con la infección por tuberculosis: un estudio poblacional entre 17796 adultos en zonas rurales de China. *Sci Rep*. 2017; 7 :41933.
79. Song WM, Guo J, Xu TT, Li SJ, Liu JY, Tao NN, Liu Y, Zhang QY, Liu SQ, An QQ, Li YF, Yu CB, Dong JH, Li HC. Association between body mass index and newly diagnosed drug-resistant pulmonary tuberculosis in

Shandong, China from 2004 to 2019. BMC Pulm Med. 2021 Dec 6;21(1):399. doi: 10.1186/s12890-021-01774-2. PMID: 34872558; PMCID: PMC8647447.

80. Song WM, Shao Y, Liu JY, Tao NN, Liu Y, Zhang QY, Xu TT, Li SJ, Yu CB, Gao L, et al. Farmacorresistencia primaria entre pacientes de tuberculosis con diabetes mellitus: un estudio retrospectivo entre 7223 casos en China. Resistencia a las drogas infectantes. 2019; 12 :2397–2407

81. Culqui C. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES DE ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DEL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN EN EL NORTE DEL PERÚ ENTRE LOS AÑOS 2016- 2022 [Internet]. [Piura - Perú]: Universidad Nacional de Piura; 2022. Disponible en: <https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12676/3438/MHUM-CUL-CAR-2022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

X. ANEXOS:

ANEXO N°01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

Ficha N°:

I. FILIACIÓN:

- a. Número de historia clínica: _____
- b. Edad: _____ años
- c. Género: Masculino () Femenino ().
- d. Estado Civil: _____
- e. Procedencia: _____
- f. Fecha de ingreso: _____

II. DATOS DE HISTORIA CLINICA PARA LA VARIABLE INDEPENDIENTE

- 1. Antecedente de Diabetes Mellitus previa: _____
- 2. Diabetes Mellitus desarrollada: _____

III. DATOS DE HISTORIA CLINICA PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE

- 1. TBC-MRR: _____

IV. DATOS DE HISTORIA CLINICA PARA LA VARIABLE INTERVINIENTE

- 1. Nivel socioeconómico: _____
- 2. Posición de vivienda: _____
- 3. Consumo de alcohol: _____
- 4. Consumo de tabaco: _____
- 5. Fibrosis quística: _____
- 6. Estado nutricional: _____
- 7. Anemia: _____

ANEXO N°02: CONSTANCIA DE ASESORÍA

CONSTANCIA DE ASESORÍA

El que suscribe Dr. Victor Serna Alarcón, docente de la Escuela Profesional de Medicina Humana, hace constar que me comprometo a brindar el asesoramiento correspondiente para el desarrollo del proyecto de tesis titulado "Diabetes mellitus como factor de riesgo para desarrollar Tuberculosis Multidrogo-resistente en pacientes mayores de 15 años en el departamento de Piura del 2013-2019", del bachiller Abad Aguirre Sheyla Abigail de la Escuela de Medicina Humana.

Se expide el presente para los fines que estime conveniente

Piura, 28 de Abril del 2023.



Nombres y Apellidos: Abad Aguirre Sheyla Abigail
Docente: Dr. Victor Serna Alarcón

ANEXO N°03: RESOLUCION DE PROYECTO DE TESIS

Trujillo, 03 de mayo del 2023

RESOLUCIÓN N° 1283-2023-FMEHU-UPAO

VISTOS, y;

CONSIDERANDO:

Que, por Resolución N° 1071-2021-FMEHU-UPAO se autorizó la inscripción del Proyecto de tesis intitulado **“DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS EN EL DEPARTAMENTO DE PIURA 2013-2019”**, presentado por el (la) alumno (a) **ABAD AGUIRRE SHEYLA ABIGAIL**, registrándolo en el Registro de Proyectos con el número **N°3965 (tres mil novecientos sesenta y cinco)** nombrando como asesor (a) al Dr. **MEJIA SANCHEZ GILMAR**;

Que, mediante documento de fecha 02 de mayo del 2023, el (la) referido (a) alumno (a) solicitó la autorización para el cambio de asesor ya que el Docente **MEJIA SANCHEZ** ya no podrá seguir asesorándolo, proponiendo como nuevo asesor al **Dr. Víctor Serna Alarcón**.

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este Despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- DISPONER la rectificación de la Resolución N° 1071-2021-FMEHU-UPAO en lo referente al cambio de asesor nombrando como nuevo asesor de la tesis al **Dr. Víctor Serna Alarcón**, quedando subsistente todo lo demás.

Segundo.- PONER en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia
Decano



Dra. Elena Adela Cáceres Andonaire
Secretaría Académica

ANEXO N°04: RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA



UPAO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION
Comité de Bioética

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0438-2022-UPAO

Trujillo, 16 de noviembre de 2022

VISTO, el correo electrónico de fecha 16 de noviembre de 2022 presentado por el Programa de Estudio de Medicina Humana, quien solicita autorización de el (la) alumno (a) ABAD AGUIRRE SHEYLA ABIGAIL para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que por correo electrónico, se solicita que a el (la) alumno (a) ABAD AGUIRRE SHEYLA ABIGAIL se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el Programa de Estudio de Medicina Humana, el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de Investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS EN EL DEPARTAMENTO DE PIURA 2013-2019.

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. José Guillermo González Cabeza
Presidente del Comité de Bioética
UPAO


ANEXO N°05: TURNITIN DE LA TESIS

DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN PACIENTES MAYORES DE 15 AÑOS EN PIURA DEL 2013-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%	11%	2%	5%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet		2%
2	repositorio.unp.edu.pe Fuente de Internet		2%
3	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante		1%
4	repositorio.usil.edu.pe Fuente de Internet		1%
5	hdl.handle.net Fuente de Internet		1%
6	cybertesis.urp.edu.pe Fuente de Internet		1%
7	catalogoinsp.mx Fuente de Internet		1%
8	repositorio.uncp.edu.pe Fuente de Internet		1%
9	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet		1%