



Facultad de Ciencias de la Salud
CARRERA DE MEDICINA

*Comparación entre las características del diagnóstico y tratamiento
de la tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin diabetes mellitus
tipo 2*

TESIS

Para optar el título profesional de:
MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

Omar Jesús Carrión Torres
Patrick Sebastian Cazorla Saravia
Frank Enrique De la Cruz Armijo

ASESOR

Dr. Nilton Yhuri Carreazo Pariasca

Fecha de sustentación. 05 de febrero del 2015
Calificación. Aprobado

Lima, 28 de febrero del 2015

TABLA DE CONTENIDOS

1. Artículo científico	1
2. Revista de publicación	19
3. Proceso de revisión	19
4. Estado de publicación	20

1. Artículo original

Características clínicas y resultados de tratamiento en pacientes con tuberculosis con y sin Diabetes Mellitus tipo 2

Omar Carrión-Torres¹, Patrick Cazorla-Saravia¹, Frank De la Cruz-Armijo¹, Nilton Yhuri Carreazo Pariasca¹

1. Escuela de Medicina Humana, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

Correspondencia:

Nombre: Frank Enrique De La Cruz Armijo

Dirección: Av. Guillermo de la Fuente n°650 – Comas, Lima, Perú.

Teléfono: 51 941 465 397

Correo electrónico: fda1415@gmail.com

Resumen

Objetivo: Conocer si existen diferencias entre dos cohortes retrospectivas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar con y sin Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en cuanto al sexo, la edad, tiempo de negativización del esputo, la presencia de cavitación, la tasa de curación, duración del tratamiento y la proporción del cambio en el esquema del tratamiento. **Material y métodos:** Estudio observacional, diseño cohorte retrospectiva. Se compararon las características de los pacientes con TB + DM2 vs los pacientes no expuestos a DM2 con TB pulmonar confirmado clínicamente, cultivo y/o un BK de esputo positivo. Se incluyeron en el estudio 34 expuestos y 133 no expuestos, atendidos por el Programa de Control de Tuberculosis entre 2010 y 2012 en la Red Asistencial Rebagliati (Lima, Perú). Se elaboró una base de datos en Microsoft Excel 2010, y el análisis se realizó en el programa Epi Info 7.0. **Resultados:** El promedio de edad entre los expuestos es 53,7 años, $\pm 15,2$ y el promedio de edad entre los no expuestos es 42,9 años, $\pm 18,5$. Existen diferencias significativas en el análisis de supervivencia entre los expuestos y no expuestos en cuanto al tiempo de negativización mediante Log-rank (p-valor < 0.001). Se encontraron diferencias estadísticas significativas (p $< 0,05$) entre los pacientes con TB + DBM y los pacientes con TB en cuanto a la edad, la mediana en el número de síntomas, en la forma clínica de TB. Asimismo, existen diferencias significativas en la presencia de cavitación es más frecuente en los pacientes con TB-DM2 que en los pacientes solo con TB pulmonar. En el modelo de análisis de regresión ajustado de Cox, se identificó que ser paciente TB-DM2 retrasa la negativización del BK de esputo RR 0,24 IC 95 % (0,09 – 0,60) **Conclusiones:** Existen diferencias en las características demográficas, clínicas y radiológicas entre los expuestos y no expuestos. Además, el periodo de negativización del esputo es mayor en los pacientes expuestos.

Palabras clave: Tuberculosis, Diabetes Mellitus Tipo 2, Estudios Longitudinales, Comorbilidad, Perú (Fuente: DECS BIREME)

Abstract

Objetivo: To observe if there are differences between two retrospective cohorts of patients with diagnosis of pulmonary tuberculosis with and without Diabetes Mellitus type 2(DM2) about sex, age, time of negativization of sputum, presence of cavitations, healing rate, duration of treatment and the proportion of change of treatment between both groups.

Materials and Methods: Observational study, retrospective cohort design. It was compared the characteristics of patients with TB and DM2 vs patients without DM2, TB was confirmed with clinical, culture and/or BK positive sputum smear. It was included in study 34 exposed and 133 not exposed, attended by Programa de Control de Tuberculosis between 2010 and 2012 in the Red Asistencial Rebagliati (Lima, Peru). It was made a database in Microsoft Excel 2010, and the analysis was made with STATA 10. It was estimated the hazard ratio (HR) of variables that adjusted in bivariate analysis from the Cox regression.

Results: In the bivariate analysis was found that being younger than 45 years was associated with risk of having diabetes, also, having DM2 was associated to a lower expression of symptoms of TB. Patients with DM2 have higher risk to develop cavitations, to change of treatment and a higher risk of duration of treatment for more than 6 months. The patients with TB and DM2 need a longer time for negativization of Bk sputum smear in comparison with patients with no DM2. In the analysis model adjusted Cox regression identified to be patient TB-DM2 delays negativization BK sputum RR 0,24 IC 95 % (0,09 – 0,60).

Conclusions: There are demographical, clinical and radiological differences between exposed and not exposed patients. In addition, the period of negative sputum culture is higher in exposed patients.

Key words: Tuberculosis, Diabetes Mellitus Type 2, Longitudinal Studies, Comorbidity, Peru (Source: DECS BIREME).

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo. Clínicamente, la TB pulmonar se caracteriza por ser crónica, esputo, pérdida de peso y de apetito, fiebre, sudoración nocturna y hemoptisis; la forma extra-pulmonar puede comprometer algunos órganos y presentar diferentes expresiones clínicas y la co-infección de TB con otros agentes ⁽¹⁾. Desde el punto de vista de la sensibilidad a los medicamentos antituberculosos, la TB se clasifica en sensible (TB), multidrogoresistente (TB-MDR) y TB extensamente resistente ⁽²⁾.

En el año 2012, se estimaron en el mundo 8,6 millones de casos nuevos de TB y 1,3 millones murieron a causa de la enfermedad, de ellos, 450 mil por la TB Multidrogo resistente (MDR) y 320 mil por co-infección con VIH ⁽³⁾. El Perú es uno de los países endémicos tanto para la TB como para la forma TB-MDR, la tasa de incidencia acumulada (TIA) en el 2012 fue 93 casos / 100 000 Hab., y la región Lima, ocupa el quinto lugar entre todas las regiones con una TIA de 148 / 100 000 Hab ⁽⁴⁾.

Existe un incremento a nivel global de la co-morbilidad de TB con otras enfermedades como el VIH, desnutrición, diabetes, entre otros ⁽⁵⁾. En una revisión sistemática se encontró que la diabetes mellitus (DM) incrementa el riesgo de desarrollar la TB activa en más de 3 veces comparado con los que no tienen DM, y en los estudios de casos y controles el riesgo varía desde 1,16 hasta 7,83 ⁽⁶⁾. Existen escasos reportes sobre la proporción de los casos de TB que tienen co-infección con DM, en los Estados Unidos de América es 11,4 % ⁽⁷⁾, 13,1 % en Japón ⁽⁸⁾, 29,6 % en México ⁽⁹⁾ y en el Perú es 6,28 % ⁽¹⁰⁾; sin embargo, a pesar de que la prevalencia de la DM en Perú es baja comparada a los otros países de la región, un incremento dramático de la prevalencia, podría incrementar en los próximos años la proporción de la comorbilidad TB-DM⁽¹¹⁻¹²⁾.

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo importante para la TB ^(6, 13), pues condiciona a una mayor susceptibilidad para contraerla debido a la inmunosupresión que ocasiona, asimismo, modifica la presentación clínica, bacteriológica y la respuesta al

tratamiento, incrementando el riesgo de la resistencia a las drogas y el riesgo de morir ^(10, 14-19).

La asociación DM-TB prolonga la baciloscopía (BK) positiva y produce un retraso en la negativización de los cultivos de las micobacterias y en el frotis del esputo ^(9, 20-21), lo que implica un mayor tiempo de contagio, que incrementa el riesgo de transmisión a un mayor número de personas en la comunidad. Existen discrepancias en los investigadores respecto a las lesiones cavitarias, algunos consideran que son más severas en los pacientes diabéticos ⁽⁹⁾; en cambio, otros consideran que son menos severas ⁽¹⁴⁾. Asimismo, la tasa de fracaso del tratamiento antituberculoso es más alta en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos ^(9, 22) y la duración del tratamiento para la TB es más larga en los pacientes con DM ⁽¹⁷⁾.

Existen muy pocos estudios de cohorte que han evaluado las características de los pacientes de tuberculosis con y sin diabetes. En el Perú, también hay un incremento de los casos de TB activa en los pacientes con DM, por ello, es importante conocer mejor las características clínicas y epidemiológicas del binomio TB-DM para un mejor manejo ⁽²³⁾.

El objetivo del estudio fue conocer si existen diferencias en cuanto al sexo, la edad y en el tiempo de negativización del esputo, la presencia de cavitación y otras características clínicas y en la tasa de curación, duración del tratamiento y la proporción del cambio en el esquema del tratamiento entre dos cohortes retrospectivas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar con y sin Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio observacional diseño de cohorte retrospectiva de pacientes adultos con diagnóstico de TB pulmonar confirmado clínicamente, cultivo y/o un BK de esputo positivo ⁽²⁴⁾. Se definió como expuesto a un paciente con diagnóstico de TB + DM2 y como no expuesto a un paciente solo con diagnóstico de TB, ambos, se identificaron al momento. Los participantes fueron casos nuevos y la fuente de información fueron las historias clínicas (HC).

Población y tamaño muestral

La población del estudio fueron los pacientes atendidos entre enero de 2010 y diciembre de 2012 por los centros médicos de Pablo Bermúdez, Chincha, Hospital Carlos Alcántara, Hospital Angamos y Hospital Uldarico Roca. Estos pacientes fueron atendidos por el Programa de Tuberculosis de la Red Asistencial Rebagliati (Lima, Perú).

El cálculo del tamaño de muestra para un estudio de cohortes se realizó mediante el programa Epi Info 7.0 a través de la aplicación StatCalc considerando una potencia del 80 %, nivel de confianza de 95 % y una proporción de uno (grupo expuesto) a cuatro (grupo no expuesto). Se consideró la proporción de exposición al factor de interés (Resistencia al tratamiento de tuberculosis) entre los expuestos (Tuberculosis + DM2) 26,1 % y la proporción del factor (Resistencia al tratamiento de tuberculosis) entre los no expuestos (TB) de 5,6 % ⁽¹⁷⁾. El tamaño de muestra calculado fue 32 sujetos para el grupo de expuestos, mientras que para el grupo de no expuestos fue 125 sujetos, el total de la población a seleccionar en ambos grupos fue 157 participantes mediante el método de Fleis, sin embargo, para tener mayor consistencia se agregó 2 expuestos y 8 no expuestos obteniendo una muestra final de 167 participantes (34 expuestos y 133 no expuestos). El tamaño de muestra fue más grande con esta variable comparada con otras variables.

Definición de variables

Los esquemas de tratamiento de TB del Ministerio de Salud son: H (isoniazida), R (rifampicina), Z (pirazinamida), E (etambutol) y S (estreptomina). El programa de control de TB en EsSalud se rige por la norma técnica del Ministerio de Salud ⁽²⁴⁾, es decir, los pacientes TB sensible son tratados y controlados en su policlínico de referencia con la estrategia denominada programa de vigilancia directa de tratamiento y los pacientes TB Multi-drogo-resistente son tratados y controlados en el hospital de referencia.

Se define como negativización en esputo a la conversión de la prueba de baciloscopía de esputo de un paciente con un resultado positivo a negativo ⁽²⁴⁾. El tiempo de negativización

del esputo se define como el tiempo en meses que demora la conversión de la prueba de baciloscopía de esputo de un paciente con un resultado positivo a negativo ⁽²⁴⁾. La presencia de RAFA se considera cuando ocurre alguna reacción adversa a los fármacos antituberculosos registrado en la HC.

El fracaso al tratamiento es definido como la persistencia de la baciloscopía o cultivo positivo al final de la fase 1 en un paciente en tratamiento antituberculoso. El tiempo de tratamiento antituberculoso es definido como la duración de la terapia antituberculosa. Finalmente, el cambio de tratamiento antituberculoso es cualquier variación en las drogas que no esté contemplada en el esquema inicial ⁽²⁴⁾.

Selección de los participantes y recolección de información

Con la autorización por la Red Asistencial Rebagliati de Lima, para el acceso a la información en los centros médicos y hospitales (Pablo Bermúdez, Chincha, Hospital Carlos Alcántara, Hospital Angamos y Hospital Uldarico Roca), como se describe a continuación:

- a). Para identificar a los expuestos (TB + DM2) se elaboró una lista de los casos de tuberculosis primaria que hayan culminado el tratamiento que cumplan con la definición de expuesto a partir de la tarjeta de control de asistencia y administración de medicamentos en el Programa de Control de Tuberculosis (PCT) entre enero de 2010 a diciembre de 2012.
- b). Una vez identificado el paciente, se recuperó su historia clínica con el diagnóstico de DM2 de la oficina de archivos de cualquiera de los centros médicos u hospitales de la Red Asistencial Rebagliati de Lima y c). Finalmente, se seleccionaron por conveniencia las HC de los casos expuestos que cumplan con la definición.

Por su parte, la selección de los no expuestos fue de la siguiente forma: a). Se elaboró una lista de los casos de tuberculosis que cumplan con la definición de no expuesto a partir de la lista de pacientes atendidos en el PCT con tratamiento cumplido entre los años 2010 a 2012 de la Red Asistencial Rebagliati de Lima, b). Se realizó un muestreo aleatorio simple para seleccionar los pacientes y c). Las HC seleccionadas fueron ubicadas y se revisaron para verificar que cumplan con la definición. Los datos de las variables de edad, sexo, procedencia, diagnóstico, síntomas, hallazgos radiológicos, tiempo en meses para la

negativización, duración en meses y resultado del tratamiento, patrón de resistencia, presencia de reacciones adversas, paciente diabético, tiempo de enfermedad fueron recogidos mediante una ficha.

Criterios de selección

En el presente estudio se consideró como criterios de inclusión del grupo de no expuestos (TB) a los pacientes con diagnóstico de TB pulmonar confirmado clínicamente, cultivo y/o un BK de esputo positivo, que culminaron el tratamiento, además, que no cumpla ningún criterio para el diagnóstico de DM de acuerdo a las normas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) ⁽²⁵⁾ .

Se consideró como criterios de inclusión del grupo de expuestos (TB-DM2) a los pacientes con diagnóstico de TB pulmonar confirmado por cultivo y/o un BK de esputo positivo, que culminaron el tratamiento; además con el registro en la historia clínica del diagnóstico de DM (autoreporte) .

Se excluyeron a los pacientes con antecedente previo de TB y/o alguna condición inmunosupresora como VIH, cáncer o uso de corticoides a dosis inmunosupresora. Además, se excluyeron a los pacientes que abandonaron el tratamiento o fueron transferidos sin confirmar. La importancia de descartar estos pacientes radica en evaluar únicamente a los que han concluido el tratamiento brindado.

Análisis de los datos

Los datos recogidos fueron ingresados en una base de datos en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel 2010. Los pacientes que abandonaron el tratamiento o fueron transferidos fueron excluidos del análisis, dado que nuestro interés fue evaluar únicamente a los que han concluido el tratamiento brindado. Esta base fue analizada en el programa STATA 10. Para el análisis estadístico de las variables categóricas se empleó la prueba de χ^2 y se consideró como estadísticamente significativo cuando el valor de $p < 0.05$. Finalmente, se estimó el hazard ratio (HR) de las variables que ajustaron en el análisis bivariado a partir de la regresión de Cox y se utilizó el método de Efron para manejar los fracasos concomitantes. Para comparar la ocurrencia de un evento (tiempo de negativización) se empleó el método de LogRank test.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) con el N° PI028-12 y por la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia de la Red Asistencial de Rebagliati de Lima. Dado que el estudio se basó en fuente secundaria y no hubo contacto con los pacientes no se aplicó un consentimiento informado; sin embargo, se protegió en todo momento el nombre del paciente y sólo se recogió la HC.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron a 34 expuestos y 133 no expuestos. El promedio de edad entre los expuestos es 53,7 años, $\pm 15,2$, mediana 53 y rango (24-91) y el promedio de edad entre los no expuestos es 42,9 años, $\pm 18,5$, mediana 40 y rango (12-90).

Las diferencias en las características demográficas, geográficas, diagnósticas y clínicas de los expuestos y no expuestos se muestran en la tabla 1. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los pacientes con TB-DM2 y los pacientes con TB en los mayores de 45 años. La mediana en el número de síntomas es mayor en los pacientes con TB-DM2 que en los pacientes con TB, también existen diferencias significativas en la forma clínica entre los que tienen DM2 y los que no tienen. Asimismo, la presencia de la cavitación es más frecuente en los pacientes con TB-DM2 que en los pacientes solo con TB pulmonar.

Respecto a los resultados del tratamiento se encontraron diferencias en el cambio en el esquema, resultados y duración del tratamiento y en la negativización del esputo entre los expuestos (TB-DM2) y los no expuestos (TB pulmonar) (Tabla 2).

En la tabla 3, se muestra los resultados del análisis de los modelos regresión de Cox crudo y ajustado y se evidencia que tener DM retrasa la negativización del BK.

Tabla 1. Diferencias en las características demográficas, diagnósticas y clínicas de los pacientes (TB-DM2) y pacientes (TB)

Variable	Con diabetes (n = 34)	Sin diabetes (n = 133)	p-valor *
Sexo (n, %)			
Varones	17 (50,0%)	71 (53,3 %)	0,8476
Mujeres	17 (50,0%)	62 (46,7 %)	
Edad (n, %)			
< 45 años	9 (26,4 %)	75 (56,4 %)	0,0002
≥ 45 años	25 (73,6%)	58 (48,6 %)	
Distrito de procedencia (n, %)			
Lima Centro	25 (73,5 %)	101 (75,9 %)	0,8241
Otras partes de Lima	9 (26,5 %)	32 (24,1 %)	
Diagnostico (n, %)			
BK (+)	12 (17,6 %)	31 (11,6 %)	0,2966
Cultivo (+)	26 (38,2 %)	124 (46,6 %)	
Clínicamente (+)	30 (44,1 %)	111 (41,7 %)	
Número de síntomas			
Mediana **	3,5	2,5	0,0338
Rango Intercuartílico Mediana	2, 25	1	
Presencia de cavitaciones (n, %)			
Si	19 (55,9 %)	8 (6,1 %)	<0,001.
No	15 (44,1 %)	125 (93,9 %)	

Las comparaciones fueron hechas usando la prueba de Chi cuadrado y Test exacto de Fisher. ** Mediante la prueba de U de Mann – Whitney.

Tabla 2. Resultados del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar (TB-DM2) y en pacientes con TB pulmonar sin DM2

Variables	Con diabetes (n = 34)	Sin diabetes (n = 133)	p-valor*
Reacciones adversas al tratamiento antituberculoso (n, %)			
Si	4 (11,8 %)	10 (7,5 %)	0,4870
No	30 (88,2 %)	123 (92,5 %)	
Cambio de esquema de tratamiento (n, %)			
Si	13 (38,2 %)	1 (0,8 %)	<0,001.
No	21 (61,8 %)	132 (99,2 %)	
Duración del tratamiento (n, %)			
> 6 meses	6 (17,6 %)	0 (0 %)	<0,001.
≤ 6 meses	28 (82,4 %)	133 (100 %)	
Resultado de tratamiento (n, %)			
Fracaso	11 (32,4 %)	1 (0,8 %)	<0,001.
Curado	23 (67,6 %)	132 (99,2 %)	
Negativización del esputo			
> 2 meses	23 (67,5 %)	16 (12,1 %)	<0,001.
≤ 2 meses	11 (32,4 %)	117 (87,9 %)	

* Comparación realizada usando la prueba exacta de Fisher

Tabla 3. Asociación entre diabetes y negativización de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar: Modelos de Regresión de Cox crudo y ajustado

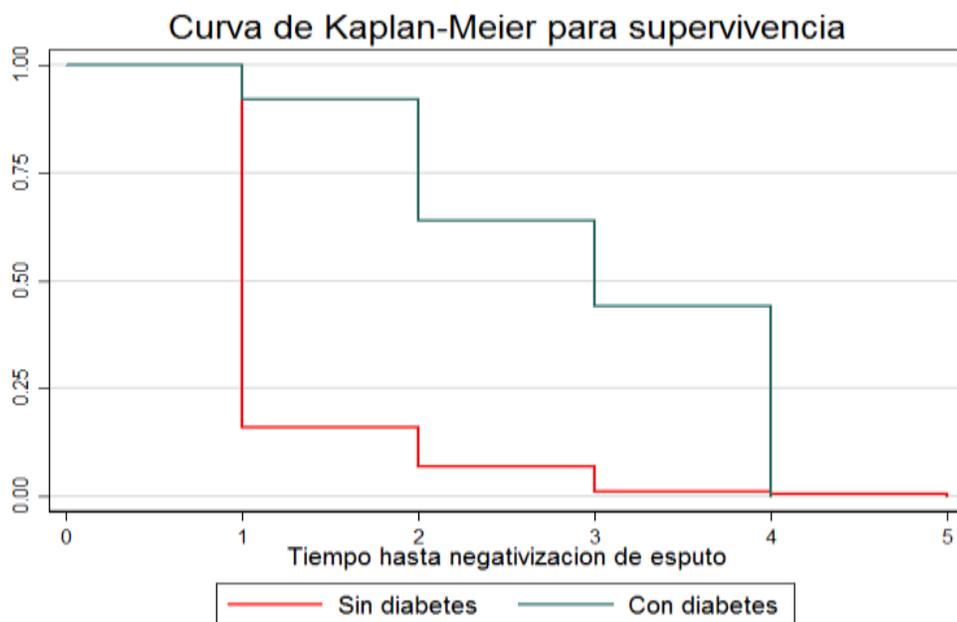
	Modelo crudo	Modelo ajustado*	Modelo ajustado**
	HR (IC95%)	HR (IC95%)	HR (IC95%)
Diabetes			
No	1 (Referencia)	1 (Referencia)	1 (Referencia)
Sí	0.25 (0.16 – 0.40)	0.21 (0.13 – 0.34)	0.24 (0.09 – 0.60)

Se utilizó el método de Efron para manejar los fracasos concomitantes.

* Modelo ajustado por sexo, edad y distrito de procedencia.

** Modelo ajustado por sexo, edad, distrito de procedencia, presencia de cavitación, tipo de tuberculosis y cambio de tratamiento.

Los pacientes con TB y DM2 tienen un mayor tiempo de negativización del BK de esputo en comparación con los pacientes sin DM, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Se observa que los pacientes con DM2 negativizan a partir del cuarto mes, mientras que los pacientes sin DM2 desde el segundo mes (Fig. 1).



* Comparación realizada usando la prueba de Log-rank (p-valor < 0.001)

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier mostrando tiempo hasta negativización de esputo (en meses) en pacientes con y sin diabetes

DISCUSIÓN

El principal hallazgo del presente estudio es que los pacientes expuestos (TB-DM2) negativizan en un tiempo más largo comparado con los pacientes no expuestos (TB pulmonar), asimismo, tienen mayor riesgo de cambiar el esquema del tratamiento, requieren mayor tiempo de tratamiento y el riesgo de fracaso se incrementa notablemente. Estos hallazgos también han sido identificados en otros estudios ^(9, 20-21). Uno de los efectos más importantes del alargamiento de la negativización es que incrementan el riesgo de transmisión y elevan el costo del tratamiento al requerir mayor tiempo de tratamiento. Además, el hecho de tener TB-DM2 retrasa la negativización del BK de esputo, demostrado por el análisis de regresión y después de controlar algunos confusores como la edad, sexo, distrito de procedencia, forma clínica y cambio de tratamiento. Resultados similares han sido publicados en cohorte de pacientes de Indonesia ⁽²⁰⁾.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con TB-DM2 presentaron menos síntomas que los pacientes solo con tuberculosis pulmonar, lo que se contrapone con cierta literatura donde no encuentran diferencias significativas en la presentación de los síntomas en los pacientes diabéticos ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Por otro lado, un estudio realizado en la frontera entre México- EEUU mostró que los pacientes diabéticos presentaron mayor frecuencia de fiebre y hemoptisis ⁽²⁹⁾. En Indonesia un estudio reveló que los pacientes diabéticos presentaban más síntomas y signos comparado con los no diabéticos, pero que esta no implicaba mayor gravedad de la enfermedad tuberculosa ⁽²⁰⁾.

Respecto a la edad, es sabido que es considerado como factor de riesgo para el desarrollo del binomio TB-DM2 ⁽³⁰⁻³¹⁾. Sin embargo, existen estudios donde se señala que existe mayor asociación del desarrollo TB-DM2 en pacientes más jóvenes por lo que sigue siendo controvertido si la edad es un factor de riesgo independiente para esta condición ^(13, 32).

Respecto al patrón radiológico en la tuberculosis, no existe un patrón patognomónico que la señale; sin embargo, un estudio en la India señala que pacientes con el diagnóstico de DM presentan un patrón radiológico con una mayor incidencia de cavitaciones ⁽³³⁾. El período de negatividad del frotis bronquial fue mayor entre las personas con TB-DM2, al compararlos con los que no presentan DM2, el mismo resultado fue hallado en otros estudios los cuales toman esta medida como una variable importante debido a sus repercusiones al momento de una decisión terapéutica al finalizar la fase 1 del tratamiento esquema 1 en pacientes tratados por TB pulmonar sensible. (43 ± 27 días vs 28.2 ± 20.5 días, $p=0.03$). No se encontró estudios que relacionen esta variable en pacientes diabéticos.

En cuanto al resultado del tratamiento la mayoría de pacientes catalogados como fracaso se encontraron dentro del grupo de pacientes con DM2. Investigaciones previas señalan que este grupo de pacientes tiene un riesgo más elevado de desarrollar esta condición debido a la inmunosupresión presente en la enfermedad ⁽¹⁵⁾. Asimismo, no se encontró evidencia significativa para la RAFA y su asociación en el grupo de pacientes con DM2, sin embargo, cabe resaltar que esta reacción fue menor con el grupo expuesto.

El cambio de tratamiento fue mayor en el grupo de pacientes con DM2 evidenciando así las modificaciones en la conducta terapéutica de este tipo de pacientes. Esta variable no ha sido considerada en otras investigaciones, sin embargo, es un factor importante en el manejo de

este tipo de pacientes puesto que la DM2 puede modificar la negativización del BK, lo cual no necesariamente refleja una falla en el tratamiento, asimismo, la falta de un esquema para este tipo de pacientes hace que los médicos tratantes tomen conductas distintas en el manejo farmacológico.

La DM es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la infección por TB pulmonar ⁽³⁴⁾. Nuestro estudio encuentra diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas, radiológicas y bacteriológicas que alteran el curso de la enfermedad de ahí la importancia de un esquema de tratamiento específico para esta condición. En Brasil la Sociedad Brasileira de Neumología recomienda en su última guía de manejo de tuberculosis considerar un esquema de 9 meses a los pacientes que presenten la asociación TB-DM ⁽³⁵⁾.

Limitaciones

La selección de los no expuestos ha sido por conveniencia, lo que impide la extrapolación de los resultados. Dado que el estudio se basó en fuente secundaria, los datos descritos en la HC, dependen del criterio del radiólogo y clínico asumiendo que sea correcta la descripción de la radiografía de tórax y la realización de una correcta anamnesis de los pacientes estudiados. La utilización del BK de esputo como criterio diagnóstico, debido a su baja sensibilidad en la detección de tuberculosis en pacientes con baja carga bacilar ⁽³⁶⁾. No se logró encontrar los motivos del cambio del esquema del tratamiento ni los datos completos de la variación del peso corporal. Los valores de glicemia durante el tratamiento antituberculoso no pudieron ser recolectados pues no están considerados en la hoja de control del PCT. Finalmente, no se registró la conducta tomada para los pacientes catalogados como fracaso, pues no está contemplada como objetivo de este estudio.

Conclusiones

En el presente estudio los pacientes expuestos (TB-DM2) negativizan en un tiempo más largo comparado con los pacientes no expuestos (TB pulmonar), asimismo, existen diferencias en la presencia de cavitación entre los pacientes con TB-DM2 y los pacientes solo con TB pulmonar.

Existen diferencias significativas en el cambio en el esquema del tratamiento, resultados y duración del tratamiento entre los expuestos (TB-DM2) y los no expuestos (TB pulmonar). Asimismo, existen diferencias estadísticas significativas entre los pacientes con TB-DM2 y los pacientes con TB en cuanto a la edad, la mediana en el número de síntomas y en la forma clínica de la TB.

Referencias Bibliográficas

1. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn F. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745-55.
2. Caminero JA, editor. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
3. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2013. Ginebra: WHO; 2013.
4. Perú, Ministerio de Salud. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Sala situacional de TB 2012. Acceso 7 de diciembre de 2014. Disponible en: <http://190.223.45.115/newtb/Archivos/RecursoInformacion/20140211115135.pdf>
5. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, Raviglione MC. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*. 2010;375(9728):1814-29.
6. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):e152.
7. Magee MJ, Foote M, Maggio DM, Howards PP, Narayan KM, Blumberg HM, Ray SM, Kempker RR. Diabetes mellitus and risk of all-cause mortality among patients with tuberculosis in the state of Georgia, 2009-2012. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):369-75.
8. Uchimura K, Ngamvithayapong-Yanai J, Kawatsu L, Ohkado A, Yoshiyama T, Shimouchi A, et al. Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups, Japan, 2007-2010. *Western Pac Surveill Response J*. 2013;4(1):11-8.
9. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214-20.
10. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis*. 2013;17(6):e404-12.

11. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
12. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino JJ, Seclen S, et al. Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):238-43.
13. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia Md Mde L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care.* 2004;27:1584-90.
14. Carreira S, Costeira J, Gomes C, André JM, Diogo N. Impacto da diabetes na forma de apresentação da tuberculose em doentes hospitalizados. *Rev Port Pneumol.* 2012; 18(5):239-43.
15. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1738–40.
16. Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, Harrington SM, Pope DS, Chaisson RE. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *ClinInfectDis.* 2002;34:752–9.
17. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Karakurum C, Aydin M, Coskunol I. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. *Jpn J Infect Dis.* 2009; 62(6):423-7.
18. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2012; 2(1):e000666.
19. Patel AK, Rami KC, Ghanchi FD. Radiological presentation of patients of pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus. *Lung India.* 2011; 28(1):70.
20. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):428-35.
21. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-46.
22. Delgado Rospigliosi JL, Seclen Santisteban SN, Gotuzzo Herencia E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered.* 2006;17(3):132-40.

23. Ugarte-Gil C, Moore DAJ. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: problema aún sin resolver. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(1):137-42.
24. Perú, Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. NT N° 104-MINSA/DGSP.v.01. RM N° 715-2013/MINSA.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(1):67-74.
26. Nissapatorn V, Kuppusamy I, Jamaiah I, Fong MY, Rohela M, Anuar AK. Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36(4):213-20.
27. Singla R, Khan N, Al Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:74-9.
28. Bacakoglu F, Basoglu OO, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration* 2001;68:595-600.
29. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, Whitney E, Perez A, Smith B, et al. Type 2 diabetes tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect* 2007;135:483-91.
30. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol*. 2011; 40(2):417-28.
31. Pérez-Navarro L, Fuentes-Domínguez F, Morales-Romero J, Zenteno-Cuevas R. Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. *Gaceta Méd México*. 2011;147:219-25.
32. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 1995;76:529-33.
33. Alavi SM, Khoshkho MM, Salmanzadeh S, Eghtesad M. Comparison of epidemiological, clinical, laboratory and radiological features of hospitalized diabetic and non-diabetic patients with pulmonary tuberculosis at razi hospital in ahvaz. *Jundishapur J Microbiol*. 2014 Sep;7(9) :e12447.

34. Parvaneh B, Majid M, Pedram J, Payam T, Mohammad RM. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2013, 12:58.

35. Conde MB, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 35, n. 10, out. 2009.

36. Linda MP, Akos S, Cristina G, Evan L, Paramasivan CN, Alashle A, et al. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. *Clinical microbiology reviews*, Apr. 2011, p. 314–350.

2. Revista de Publicación

Nombre: Revista Salud Pública de México

País: México ISSN: 16067916, 00363634

Scimago Journal & Country Rank SJR, disponible en

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=19317&tip=sid&clean=0>

The screenshot shows the Scimago Journal & Country Rank website. The top left features the SJR logo and the text 'SCImago Journal & Country Rank'. The top right has the motto 'EST MODUS IN REBUS' and 'Houston (Barré 1, 7, 106)'. A navigation menu on the left includes 'Home', 'Journal Rankings', 'Journal Search' (highlighted), 'Country Rankings', 'Country Search', 'Compare', 'Map Generator', 'Help', and 'About Us'. The main content area is titled 'Journal Search' and contains a search query field with a dropdown menu set to 'Journal Title' and a 'Search' button. Below the search field, there is a checkbox for 'Exact phrase'. The search results are for 'Salud Publica de Mexico', with 'Country: Mexico' and 'Subject Area: Medicine'. A table shows the journal's performance over time from 1999 to 2013, categorized by 'Public Health, Environmental and Occupational Health'. The table includes a 'Category' column and a 'Quartile (Q1 means highest values and Q4 lowest values)' column. The quartiles are represented by colored circles: Q1 (orange), Q2 (yellow), Q3 (green), and Q4 (red). The publisher is listed as 'Instituto Nacional de Salud Pública' with the ISSN 16067916, 00363634.

Category	Quartile (Q1 means highest values and Q4 lowest values)														
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Public Health, Environmental and Occupational Health	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1	Q1

3. Proceso de Revisión

 **Salud Pública de México** para mí  27 de feb. (hace 1 día)   

Estimado doctor De la Cruz:

Recibimos su mensaje mediante el cual solicita la evaluación del trabajo de referencia, éste será enviado a revisión de nuestro Consejo de Editores. En los próximos días usted recibirá en su cuenta de correo electrónico el acuse formal, así como el número de referencia con el que se registre.

Al solicitar información sobre su trabajo y su proceso de revisión le pedimos incluir dicho número de referencia.

Atentamente

Mónica Fuentes
Editora Asistente

De: Frank De La Cruz Armijo [mailto:fda1415@gmail.com]

Enviado el: martes, 24 de febrero de 2015 09:04 p.m.

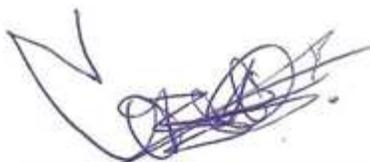
Para: Salud Pública de México

Asunto: articulo original - Lima, Perú

...

4. Estado de la publicación.

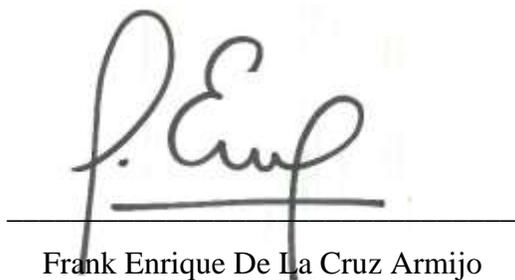
Desde el 27 de febrero de 2015, el artículo de investigación se encuentra en proceso de revisión por pares por parte de la *Revista Salud Pública de México*. Nos comprometemos a corregir todas las observaciones planteadas por la revista. En caso no se acepte, el artículo será enviado a otra revista indizada a SCOPUS para su publicación.



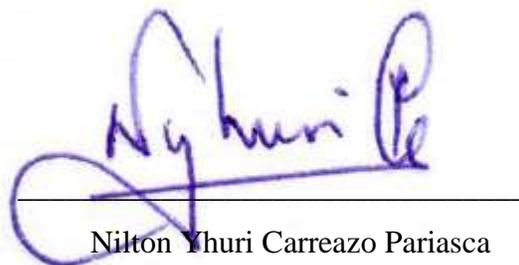
Omar Jesús Carrión Torres



Patrick Sebastian Cazorla Saravia



Frank Enrique De La Cruz Armijo



Nilton Yhuri Carreazo Pariasca

Dr. Manuel Eduardo Gutiérrez Sierra