

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA



**Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo de tuberculosis
multidrogorresistente en la Red de Salud Pacifico Norte de
Chimbote, 2024**

Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

Autor

Diaz Vera Leonardo Antonio

Asesor

Ucañán Leytón Ángel Raúl

(ORCID: 0000-0002-2002-9156)

Nuevo Chimbote – Perú

2025

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	Palabra clave	iv
2.	Constancia de originalidad.....	v
3.	Título.....	vii
4.	Resumen.....	vii
5.	Abstract.....	viii
6.	Introducción	1
	Antecedentes y fundamentación científica	1
	Justificación	17
	Problema	19
	Conceptuación y operacionalización de las variables.....	20
	Hipótesis	22
	Objetivos.....	23
7.	Metodología.....	24
8.	Resultados.....	26
9.	Análisis y discusión	36
10.	Conclusiones y recomendaciones	41
11.	Referencias.....	43
12.	Agradecimiento.....	58
13.	Anexos	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacifico Norte de Chimbote.	29
Tabla 2. Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según ocurrencia de diabetes mellitus tipo 2.	30
Tabla 3. Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores sociodemográficos: edad, sexo, nivel educativo, ocupación y estado civil.	31
Tabla 4. Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores de riesgo y comorbilidades.	32
Tabla 5. Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores clínicos.	33
Tabla 6. Odds ratio crudo vs odds ratio comparado de variables asociadas a tuberculosis multidrogorresistente.	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de sector circular de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacifico Norte de Chimbote.....	29
Figura 2. Gráfico de barras de la distribución de tuberculosis multidrogorresistente según ocurrencia de diabetes mellitus tipo 2.	30
Figura 3. Forest-plot de la distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores sociodemográficos: edad, sexo, nivel educativo, ocupación y estado civil. .	31
Figura 4. Forest-plot de tuberculosis multidrogorresistente según factores de riesgo y comorbilidades.....	32
Figura 5. Forest-plot de tuberculosis multidrogorresistente según factores clínicos..	33
Figura 6. Odds ratio crudo vs odds ratio comparado de variables asociadas a tuberculosis multidrogorresistente.	34

1. Palabra clave

Tema	Diabetes mellitus 2, tuberculosis
Especialidad	Medicina General

Keywords

Subject	Type 2 diabetes mellitus, tuberculosis
Speciality	General Medicine

Línea de investigación

Línea de investigación	Enfermedades emergentes y reemergente
Área	Ciencias Médicas, Ciencias de la salud
Subárea	Medicina Clínica
Disciplina	Medicina General, Medicina Interna

2. Constancia de originalidad



CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD

El que suscribe, Vicerrector de Investigación de la Universidad San Pedro:

HACE CONSTAR

Que, de la revisión del trabajo titulado "**Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024**" del (a) estudiante: **DIAZ VERA LEONARDO ANTONIO**, identificado(a) con Código N° **2007170101**, se ha verificado un porcentaje de similitud del **27%**, el cual se encuentra dentro del parámetro establecido por la Universidad San Pedro mediante resolución de Consejo Universitario N° 5037-2019-USP/CU para la obtención de grados y títulos académicos de pre y posgrado, así como proyectos de investigación anual Docente.

Se expide la presente constancia para los fines pertinentes.

Chimbote, 14 de julio de 2025

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Dr. JAVIER MARTÍNEZ CARRIÓN
VICERRECTOR



NOTA: Este documento carece de valor si no tiene adjunta el reporte del Software TURNITIN.

3. Título

Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024.

4. Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) representan graves problemas de salud pública que, al coexistir, generan desafíos significativos en el manejo clínico y los resultados terapéuticos. Este estudio analítico de casos y controles evaluó la asociación entre DM2 y TB-MDR en 84 pacientes (21 casos con TB-MDR y 63 controles con TB sensible) atendidos en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote durante 2024. Los resultados demostraron una prevalencia de DM2 del 35.7% en pacientes con TB-MDR. La frecuencia de TB-MDR fue significativamente mayor en pacientes diabéticos (66.7%) comparado con no diabéticos (28.6%), con un odds ratio crudo de 5.0 (IC95%: 1.73-14.42, $p=0.0019$). Tras el ajuste multivariado, la DM2 mantuvo su asociación significativa con TB-MDR (OR=10.34, IC95%: 1.2-88.3, $p=0.032$). Otros factores significativos incluyeron contacto previo con TB-MDR (OR=22, $p<0.001$), tratamiento irregular (OR=11.8, $p<0.001$) y afectación pulmonar bilateral (OR=73.5, $p=0.004$). Se concluye que la DM2 constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TB-MDR, requiriendo estrategias de manejo integrado para optimizar los resultados terapéuticos en esta población vulnerable.

5. Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) represent serious public health problems that, when coexisting, generate significant challenges in clinical management and therapeutic outcomes. This analytical case-control study evaluated the association between T2DM and MDR-TB in 84 patients (21 cases with MDR-TB and 63 controls with drug-sensitive TB) treated at the Pacific North Health Network of Chimbote during 2024. Results demonstrated a T2DM prevalence of 35.7% in MDR-TB patients. The frequency of MDR-TB was significantly higher in diabetic patients (66.7%) compared to non-diabetics (28.6%), with a crude odds ratio of 5.0 (95%CI: 1.73-14.42, $p=0.0019$). After multivariate adjustment, T2DM maintained its significant association with MDR-TB (OR=10.34, 95%CI: 1.2-88.3, $p=0.032$). Other significant factors included previous contact with MDR-TB (OR=22, $p<0.001$), irregular treatment (OR=11.8, $p<0.001$), and bilateral pulmonary involvement (OR=73.5, $p=0.004$). It is concluded that T2DM constitutes an independent risk factor for MDR-TB development, requiring integrated management strategies to optimize therapeutic outcomes in this vulnerable population.

6. Introducción

Antecedentes y fundamentación científica

Internacionales

Bermúdez-Hernández (2023) en México, comparó la dinámica de mutación de polimorfismos de resistencia a antibióticos en aislados de *Micobacterium tuberculosis* de pacientes con tuberculosis (TB) y tuberculosis-diabetes mellitus 2 (TB-DM2). La metodología fue cuantitativa, descriptiva y longitudinal. La muestra incluyó 50 aislados de pacientes, 26 con diabetes mellitus 2 (DM2). Los resultados mostraron que la DM2 aumenta la frecuencia y tasa de mutación en los genes de resistencia a antibióticos. Las conclusiones sugieren que la DM2 es un factor significativo en el desarrollo de tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR).

Rehman et al. (2023), en Multan, Pakistán, investigaron el impacto de la DM2 en la aparición de TB-MDR y el fracaso del tratamiento en pacientes comórbidos con TB-DM. Se usó como metodología la revisión sistemática y metaanálisis de 30 estudios seleccionados de PubMed hasta abril de 2022. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: los pacientes con TB-DM tenían un mayor riesgo de desarrollar TB-MDR con Hazard Ratio (HR) superiores a 1 y significativos. Se concluye que la DM es un factor de riesgo significativo para MDR-TB y el fracaso del tratamiento en pacientes comórbidos.

Pan et al. (2023), en China, exploraron las diferencias en la resistencia a los medicamentos entre pacientes con tuberculosis resistente a medicamentos (DR-TB) con y sin DM. La metodología consta de un estudio retrospectivo con 513 pacientes, 186 con DM. Se obtuvo como resultados que los pacientes con DM mostraron mayor resistencia a protionamida (Pto) y levofloxacino (Lfx), y mayor prevalencia de pre-XDR-TB. El estudio concluye que DM es un factor de riesgo significativo para la resistencia multidrogorresistente (MDR-TB), destacando la necesidad de medidas específicas para esta población.

Guo et al. (2022), en China, realizaron un estudio que documenta la asociación entre los genotipos de *Micobacterium tuberculosis* y las enfermedades crónicas no transmisibles, incluyendo DM y su relación con la resistencia a los medicamentos. La metodología fue un estudio transversal molecular en 105 pacientes con TB, basado en la genotipificación MIRU-VNTR. Los resultados mostraron que la resistencia a la isoniazida estaba significativamente asociada con el genotipo Beijing de la línea 2, aunque no se encontró una asociación significativa entre los genotipos de *Micobacterium tuberculosis* y las enfermedades no transmisibles. Concluyen que la DM podría influir en la resistencia multidrogorresistente de la TB.

Jali et al. (2022), en la India, abordaron los desafíos de la DM2 en pacientes ancianos con TB. La metodología fue una revisión de la literatura existente. Se destacó que los pacientes diabéticos tienen tres veces más probabilidades de desarrollar TB que los no diabéticos. Los resultados indican que la DM interfiere con el tratamiento de la TB, llevando a resultados indeseables y aumentando el riesgo de desarrollar TB-MDR. Concluyen que la coexistencia de TB y DM representa un reto significativo para el campo médico debido a las altas tasas de mortalidad y complicaciones en el tratamiento.

Li et al. (2022), en China, llevaron a cabo un estudio que evaluó los factores de riesgo y modelos predictivos de resistencia multidrogorresistente (MDR) en pacientes con tuberculosis (TB) y DM. La metodología comprende un estudio retrospectivo con 200 pacientes con TB y DM registrados entre 2018 y 2021. Como resultados del estudio se obtuvo que la edad menor a 65 años, niveles elevados de HbA1c y antecedentes de tratamiento de TB fueron factores de riesgo independientes para MDR. Los investigadores concluyen que la coexistencia de DM aumenta significativamente el riesgo de MDR-TB, destacando la necesidad de detección temprana y estrategias de tratamiento específicas para esta población.

Safaev et al. (2021), en Uzbekistán, documentaron las tendencias, características y resultados del tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos (DR-TB) en Uzbekistán entre 2013 y 2018. Se utilizó como metodología el estudio de cohortes

con datos secundarios de 15769 pacientes con MDR-TB y 1124 con XDR-TB. Los resultados obtenidos fueron: la prevalencia de MDR-TB se mantuvo estable, mientras que XDR-TB aumentó. La diabetes mellitus (DM) fue un factor de riesgo significativo para resultados desfavorables, incluyendo muerte y abandono del tratamiento. Los autores concluyeron que la DM incrementa el riesgo de TB multidrogorresistente, subrayando la necesidad de estrategias de manejo específicas para pacientes comórbidos.

Lin et al. (2020), en China, realizaron un estudio con el objetivo de clarificar las características de la mutación genética relacionada con la resistencia multidrogorresistente (MDR) en TB y DM2. En la metodología se examinaron 763 pacientes con TB, divididos en dos grupos: TB y TB-DM. Se analizaron las mutaciones de los genes *rpoB*, *KatG*, e *inhA* mediante PCR. Como resultados se obtuvo que en el grupo TB-DM, las mutaciones más comunes fueron en los sitios *ropB531* y *ropBS531L* para resistencia a rifampicina y *KatG315N* para isoniazida. El estudio concluye con que los pacientes con DM y MDR-TB tienen más probabilidades de mutaciones en *inhA-15M*, lo que resalta la DM como factor de riesgo para MDR-TB.

Ruesen et al. (2020), en Bandung, Indonesia, realizaron un estudio buscando evaluar la asociación entre la DM2 y la resistencia genotípica a medicamentos en TB. Para lo cual se evaluó un total de 896 análisis de aislados de *Micobacterium tuberculosis* mediante secuenciación genómica completa en pacientes de Perú e Indonesia. Entre los resultados de reporte que la DM se asoció significativamente con la resistencia a rifampicina (OR 2.5, 95% CI 1.2–5.3) y fluoroquinolonas (OR 6.69, 95% CI 1.37–32.68 en Perú). Luego de esto se llega a la conclusión que la DM es un factor de riesgo importante para la ocurrencia de TB-MDR, especialmente contra rifampicina y fluoroquinolonas.

Pitso et al. (2019), en Bloemfontein, Sudáfrica, buscaron determinar la frecuencia de mutaciones en los genes *katG* e *inhA* que confieren resistencia a isoniazida (INH) en aislados de TB-MDR. La metodología consistió en la revisión retrospectiva de 918 aislados MDR-TB entre 2014 y 2016. Los resultados fueron los siguientes: 63.9%

tenían mutaciones en katG, 13.4% en inhA y 22.7% en ambos. Por lo que el estudio concluye que: Las mutaciones en katG son predominantes en MDR-TB, haciendo que los pacientes sean menos receptivos a tratamientos con altas dosis de INH, mientras que las mutaciones en inhA sugieren resistencia cruzada con etionamida, subrayando la importancia de ajustar los regímenes de tratamiento.

Nacionales

Abad-Aguirre, (2023), en Piura, Perú, realizó un estudio para determinar si la DM2 es un factor de riesgo para desarrollar TB-MDR en pacientes mayores de 15 años en Piura entre 2013-2019. Como parte de la metodología se estudió los caso-control con 305 pacientes (61 casos de TB-MDR y 244 controles de TB sensible). En los resultados no se encontró asociación significativa entre DM y TB-MDR (OR=1, IC95%: 0.545–1.833, p=1.0). Por lo cual el estudio concluye que DM no es un factor de riesgo significativo para TB-MDR en la población estudiada, destacando la necesidad de más investigaciones para comprender completamente esta relación.

Ponce de León y Azañero (2023), en Lima, Perú, llevaron a cabo un estudio donde se identificó la DM2 como factor asociado a la tuberculosis farmacorresistente en pacientes del Programa de prevención y control de la TB en un hospital peruano entre 2015 y 2021. Se utilizó como metodología el estudio analítico de casos y controles, con 66 casos de tuberculosis farmacorresistente y 198 controles con tuberculosis sensible. Obteniendo como resultados que 9.1% de los casos y 4% de los controles tenían DM2, con un OR ajustado de 3.40 (IC 95% 1.01 – 11.49; p= 0.01). El estudio concluye que la DM2 se asoció con un mayor riesgo de tuberculosis farmacorresistente en los pacientes estudiados.

Arias-Padilla, (2022), en Trujillo, Perú, realizaron un estudio con el objetivo de determinar si la DM2 es un factor de riesgo en la TB-MDR en la Red de Salud Trujillo durante el periodo 2010-2019. Se realizó un estudio analítico de casos y controles con 65 pacientes con TB-MDR (casos) y 260 pacientes con TB sensible (controles). Los datos fueron obtenidos de historias clínicas electrónicas. La prevalencia de DM2 en pacientes con tuberculosis pulmonar multidrogorresistente fue 18.5% y en pacientes

con TB sensible fue 8.1%, con un OR ajustado de 2.52 ($p=0.019$). Se concluyó que la DM2 incrementa en 2.52 veces el riesgo de desarrollar TB-MDR.

Rojas-Paredes (2021), en Trujillo, Perú, realizó un estudio con el objetivo de identificar si la DM2 es un factor de riesgo para la TB-MDR en Perú. La metodología fue observacional, analítico y retrospectivo de casos y controles, con una muestra censal de 8987 pacientes, de los cuales 516 tenían TB-MDR y 8471 TB no-MDR, registrados en ESSALUD entre 2013 y 2017. En los resultados no se halló una relación significativa entre DM2 y TB-MDR ($OR=1,0$; $IC95\%: 0,8-1,3$; $p=0,85$). Se concluyó que la DM2 no es un factor de riesgo significativo para la TB-MDR en Perú.

Cotrado-Incacutipa (2020), en Tacna, Perú, realizó un estudio con el objetivo de identificar los factores de riesgo para TB-MDR en pacientes atendidos entre 2012 y 2018. El estudio fue observacional, analítico, retrospectivo, con diseño caso-control, incluyendo 50 casos de TB-MDR y 50 controles sin TB-MDR. Se revisaron historias clínicas y se analizaron los datos con SPSS. Los resultados indicaron que el 44,2% de los pacientes con TB-MDR presentaban DM2; mientras que, en los casos de TB sensible, solo el 13,7% presento DM2 con un OR de 7,74. Se reportaron otros factores asociados como el tratamiento irregular, hospitalización previa, infección por VIH, DM2, reclusión y desnutrición son factores de riesgo significativos para TB-MDR. Se concluye que la DM2 es un factor de riesgo significativo para TB-MDR.

Ccoicca-Almidon y Céspedes-Reyes (2019), en Lima, Perú, analizaron el riesgo de fracaso al tratamiento de TB en pacientes con DM2. Realizó la revisión sistemática de 10 artículos científicos publicados entre 2014 y 2019, evaluados con el sistema GRADE. La muestra incluyó estudios de Asia, América y África. Resultados: 90% de los estudios revisados mostraron que la DM2 es un factor de riesgo significativo para el fracaso del tratamiento de la TB, mientras que un 10% no encontró tal asociación. Conclusión: la DM2 incrementa el riesgo de fracaso en el tratamiento de la TB, destacando la necesidad de un manejo integral en pacientes comórbidos.

Altamirano-Arauco (2019), en Lima, Perú, realizaron un trabajo con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con TB-MDR

en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre 2014 y 2018. Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, tipo casos y controles con una muestra de 63 casos y 126 controles. Los resultados identificaron como factores de riesgo la DM2 (OR=4,3; IC95%: 2,008-9,175, P<0,000) entre otros. La conclusión destaca que la DM2 es un factor de riesgo significativo para la mortalidad en TB-MDR.

Fundamentación científica

Concepto y Definición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia crónica, resultante de una combinación de resistencia a la insulina y una disfunción progresiva de las células beta del páncreas. Esta condición representa el 90-95% de todos los casos de diabetes y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (Harreiter & Roden, 2023).

La fisiopatología de la DM2 es compleja y multifactorial. Inicialmente, los tejidos periféricos, como el músculo y el hígado, desarrollan resistencia a la insulina, lo que significa que estas células no pueden utilizar la insulina de manera efectiva para absorber la glucosa de la sangre. En respuesta, las células beta del páncreas producen más insulina para superar esta resistencia. Sin embargo, con el tiempo, las células beta no pueden mantener esta producción elevada y comienzan a fallar, lo que lleva a niveles elevados de glucosa en sangre (Cole & Florez, 2020).

La resistencia a la insulina se asocia a menudo con la obesidad, especialmente con la acumulación de grasa visceral. Los ácidos grasos libres liberados por el tejido adiposo pueden interferir con la señalización de la insulina y promover la inflamación crónica de bajo grado, lo que agrava aún más la resistencia a la insulina. Además, factores genéticos y ambientales, como la dieta y la actividad física, también juegan roles significativos en el desarrollo de la DM2 (Wu & Ballantyne, 2020).

Epidemiológicamente, la prevalencia de DM2 ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas, convirtiéndose en una pandemia global. Según la Federación

Internacional de Diabetes, en 2019, aproximadamente 463 millones de adultos (20-79 años) vivían con diabetes, y se proyecta que este número aumente a 700 millones para 2045. En Perú, la prevalencia de DM2 en adultos se estima en un 7-8%, con una tendencia al alza debido a cambios en el estilo de vida y un aumento en la obesidad (Tinajero & Malik, 2021).

Los factores de riesgo para desarrollar DM2 incluyen la obesidad, el sedentarismo, una dieta poco saludable, antecedentes familiares de DM2, edad avanzada y ciertos grupos étnicos (por ejemplo, latinos, afroamericanos, asiáticos). Además, la DM2 está asociada con múltiples complicaciones a largo plazo, que incluyen enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía, retinopatía y un mayor riesgo de infecciones (Ceriello & Prattichizzo, 2021).

El manejo de la DM2 implica un enfoque multifacético que incluye cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), medicamentos orales, y en algunos casos, insulina. La educación del paciente y el autocontrol son componentes críticos para lograr un buen control glucémico y prevenir complicaciones (Pasquel et al., 2021).

Tuberculosis (TB)

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta principalmente a los pulmones, aunque también puede involucrar otros órganos. La TB se transmite de persona a persona a través del aire cuando una persona con TB pulmonar activa tose, estornuda o habla, liberando bacilos tuberculosos en el aire que pueden ser inhalados por otros (Migliori et al., 2021). El desarrollo de la TB se da en dos fases: infección latente y enfermedad activa. En la infección latente, el sistema inmunológico controla la bacteria, que permanece en el cuerpo sin causar síntomas. Se estima que aproximadamente un cuarto de la población mundial tiene una infección latente por TB. Sin embargo, si el sistema inmunológico se debilita, la infección puede progresar a TB activa, que es sintomática y contagiosa. Los síntomas de la TB activa incluyen tos persistente (a menudo con esputo sanguinolento), fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y fatiga (Jin et al., 2022).

La TB es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020, aproximadamente 10 millones de personas enfermaron de TB y 1.5 millones murieron a causa de la enfermedad, lo que la convierte en una de las 10 principales causas de muerte a nivel global. La carga de TB es mayor en los países en desarrollo, donde las condiciones de vida, el acceso limitado a servicios de salud y la prevalencia de coinfecciones como el VIH aumentan la vulnerabilidad a la enfermedad (Bagcchi, 2023; Linh et al., 2021).

El diagnóstico de la TB se basa en la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras clínicas, generalmente esputo. Los métodos de diagnóstico incluyen la tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes, cultivos de micobacterias, y pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el ensayo Xpert MTB/RIF, que también detecta resistencia a la rifampicina, un medicamento clave en el tratamiento de la TB (Nogueira et al., 2022).

El tratamiento estándar para la TB activa sensible a los medicamentos implica un régimen de múltiples fármacos durante al menos seis meses, que incluye isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La adherencia estricta al tratamiento es crucial para prevenir el desarrollo de resistencia a los medicamentos. La TB resistente a los medicamentos (DR-TB), incluida la TB multidrogorresistente (MDR-TB) y la TB extensamente resistente (XDR-TB), representa un desafío significativo para el control de la enfermedad debido a la necesidad de tratamientos más prolongados, costosos y con mayores efectos secundarios (Fortún & Navas, 2022).

La TB tiene un impacto significativo en la salud pública, especialmente en entornos de bajos recursos. Los esfuerzos de control incluyen la identificación y tratamiento temprano de los casos, la vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guérin) en áreas de alta endemia, y programas de prevención y tratamiento de la TB latente en poblaciones de alto riesgo (Behr et al., 2021; Boom et al., 2021).

En Perú, la TB sigue siendo un problema de salud pública importante, con altas tasas de TB y MDR-TB, especialmente en áreas urbanas y marginadas. Las estrategias nacionales de control de la TB se centran en mejorar el diagnóstico temprano, el acceso

al tratamiento y la adherencia terapéutica, así como en abordar las condiciones sociales y económicas subyacentes que contribuyen a la propagación de la enfermedad (Huang et al., 2022; Quispe et al., 2020).

Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR)

La TB-MDR es una forma de tuberculosis que no responde al tratamiento estándar con los dos medicamentos antituberculosos de primera línea más potentes, la isoniazida y la rifampicina. Esta resistencia surge cuando las bacterias de *Mycobacterium tuberculosis* desarrollan mutaciones genéticas que les permiten sobrevivir a la exposición a estos fármacos, ya sea debido a tratamientos inadecuados, falta de adherencia al régimen terapéutico, o uso incorrecto de los medicamentos (Günther et al., 2022; Liebenberg et al., 2022).

Mecanismos de Resistencia La resistencia a los medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis* puede deberse a mutaciones en genes específicos. Por ejemplo, la resistencia a la isoniazida a menudo se asocia con mutaciones en los genes *katG* y *inhA*, mientras que la resistencia a la rifampicina se relaciona con mutaciones en el gen *rpoB*. Estas mutaciones impiden que los medicamentos actúen eficazmente sobre las bacterias, permitiendo su proliferación y transmisión (Eoh et al., 2022; Khoshnood et al., 2021).

Factores de Riesgo para Desarrollar TB-MDR Existen varios factores de riesgo asociados con el desarrollo de TB-MDR (Ichsan et al., 2023):

1. **Tratamiento Inadecuado:** La administración incorrecta de los medicamentos antituberculosos, interrupciones en el tratamiento o dosis insuficientes contribuyen significativamente al desarrollo de TB-MDR (Martinez-Nadal et al., 2020).
2. **Coinfección con VIH:** Los pacientes coinfectados con VIH tienen un riesgo mayor de desarrollar TB-MDR debido a su sistema inmunológico

comprometido y las posibles interacciones medicamentosas (Sultana et al., 2021).

3. **Antecedentes de TB:** Los pacientes que han recibido tratamiento previo para TB, especialmente si fue incompleto o inadecuado, tienen un mayor riesgo de desarrollar TB-MDR (Xi et al., 2022).
4. **Contactos Cercanos con TB-MDR:** Vivir o tener contacto cercano con individuos infectados con TB-MDR aumenta significativamente el riesgo de contraer esta forma resistente de la enfermedad (Rodríguez-Ávila, 2018; Shivekar et al., 2020).

Diagnóstico y Tratamiento El diagnóstico de TB-MDR se realiza mediante pruebas de susceptibilidad a los medicamentos (DST), que determinan la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos. Las pruebas moleculares rápidas, como el ensayo Xpert MTB/RIF, permiten la detección rápida de resistencia a la rifampicina y son cruciales para el manejo temprano de TB-MDR (Jang & Chung, 2020).

El tratamiento de TB-MDR es más prolongado y complejo que el de la TB sensible a los medicamentos. Incluye una combinación de medicamentos de segunda línea, que pueden ser menos eficaces, más tóxicos y significativamente más costosos. El tratamiento suele durar entre 18 y 24 meses e incluye fármacos como la levofloxacina, moxifloxacina, bedaquilina y linezolid. La adherencia estricta al régimen terapéutico es fundamental para el éxito del tratamiento y la prevención de la evolución hacia formas de TB aún más resistentes, como la tuberculosis extensivamente resistente (Conradie Francesca et al., 2022).

Impacto en la Salud Pública La TB-MDR representa un desafío significativo para la salud pública mundial. La OMS estima que en 2020 hubo alrededor de 500,000 nuevos casos de TB-MDR, de los cuales solo una fracción recibió tratamiento adecuado. La propagación de TB-MDR es especialmente preocupante en entornos de bajos recursos,

donde el acceso a diagnósticos avanzados y tratamientos de segunda línea es limitado (Yadav et al., 2023).

En Perú, la TB-MDR es una preocupación creciente, particularmente en áreas urbanas densamente pobladas y entre poblaciones vulnerables. Las estrategias nacionales de control de la TB-MDR incluyen la mejora del acceso a pruebas de diagnóstico rápido, la garantía de un suministro adecuado de medicamentos de segunda línea, y la implementación de programas de apoyo para mejorar la adherencia al tratamiento (Montalvo-Otivo et al., 2020).

Interacción entre DM2 y TB

La interacción entre la DM2 y la TB ha sido objeto de creciente interés debido a la carga dual de estas enfermedades, especialmente en países de ingresos bajos y medianos. La coexistencia de DM2 y TB presenta desafíos significativos para el manejo clínico y la salud pública, ya que cada condición puede influir negativamente en la otra (Krishna & Jacob, 2000).

Efecto de la DM2 en la Susceptibilidad a la TB La DM2 se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar TB. Los estudios han demostrado que los pacientes con DM2 tienen aproximadamente tres veces más probabilidades de desarrollar TB en comparación con aquellos sin DM2. La hiperglicemia crónica en la DM2 puede debilitar el sistema inmunológico, reduciendo la capacidad del cuerpo para combatir infecciones como la TB. La glucosa elevada en la sangre favorece la proliferación de *Mycobacterium tuberculosis* y compromete la función de los macrófagos y otras células inmunitarias clave, facilitando la progresión de la infección latente a la enfermedad activa (Harries et al., 2013).

Impacto de la DM2 en la Progresión y Severidad de la TB La DM2 no solo aumenta la susceptibilidad a la TB, sino que también puede afectar la gravedad y los resultados del tratamiento de la enfermedad. Los pacientes con DM2 y TB tienden a tener una mayor carga bacteriana, más lesiones pulmonares y un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída. La DM2 puede retardar la respuesta al tratamiento

antituberculoso y aumentar la mortalidad asociada a la TB. Además, la coexistencia de DM2 puede complicar el manejo de la TB debido a la necesidad de ajustar el régimen terapéutico para evitar interacciones medicamentosas y manejar las complicaciones metabólicas (Cheng et al., 2017; Swarna Nantha, 2012).

Mecanismos Biológicos que Explican la Relación entre DM2 y TB Los mecanismos biológicos subyacentes a la interacción entre DM2 y TB incluyen la hiperglicemia crónica, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica. La hiperglicemia reduce la función de los macrófagos, la quimiotaxis y la capacidad de fagocitosis, debilitando la respuesta inmune innata. La resistencia a la insulina y la inflamación crónica, características de la DM2, también pueden exacerbar la susceptibilidad a las infecciones. La disfunción endotelial y la alteración de la barrera mucosa en pacientes con DM2 pueden facilitar la entrada y diseminación de *Mycobacterium tuberculosis* (Ssekamatte et al., 2023).

Estudios Previos sobre la Relación entre DM2 y TB-MDR La relación entre DM2 y la TB-MDR es particularmente preocupante. Estudios han sugerido que la DM2 puede ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de TB-MDR. La adherencia al tratamiento antituberculoso puede ser más difícil de lograr en pacientes con DM2 debido a la polifarmacia, efectos secundarios y complicaciones metabólicas. La hiperglicemia también puede reducir la concentración plasmática de algunos medicamentos antituberculosos, disminuyendo su eficacia y aumentando el riesgo de resistencia (Beraldo et al., 2021; Cáceres et al., 2022; George et al., 2022).

Implicaciones Clínicas y de Salud Pública La interacción entre DM2 y TB-MDR requiere un enfoque integral para el manejo de ambos problemas de salud. Es esencial identificar y tratar de manera temprana tanto la DM2 como la TB para mejorar los resultados del tratamiento y reducir la transmisión de TB. Los programas de salud pública deben integrar los servicios de manejo de DM y TB, asegurando que los pacientes reciban una atención coordinada y completa (Kornfeld et al., 2020; Ugarte-Gil et al., 2020).

La coexistencia de la DM2 y la TB-MDR plantea desafíos significativos tanto a nivel clínico como de salud pública. La complejidad del manejo de estos pacientes requiere un enfoque integral que aborde las particularidades de cada enfermedad y su interacción (Gautam et al., 2021).

Desafíos en el Manejo y Tratamiento de Pacientes con DM2 y TB-MDR Los pacientes con DM2 y TB-MDR enfrentan mayores dificultades en el manejo de su condición debido a varios factores. Primero, la hiperglicemia crónica asociada con la DM2 compromete la respuesta inmune, lo que puede retrasar la recuperación de la TB y aumentar el riesgo de recaída. Además, los pacientes con DM2 tienden a tener una mayor carga bacteriana y lesiones pulmonares más extensas, lo que complica aún más el tratamiento (Rehman et al., 2023).

El régimen terapéutico para TB-MDR es complejo y prolongado, generalmente involucrando múltiples medicamentos de segunda línea que pueden tener efectos secundarios severos. En pacientes con DM2, la polifarmacia se vuelve un desafío, ya que deben manejar tanto los medicamentos antituberculosos como los antidiabéticos, con el riesgo de interacciones medicamentosas adversas. Es crucial monitorear de cerca los niveles de glucosa y ajustar los tratamientos antidiabéticos para evitar hipoglucemias o hiperglucemias inducidas por el tratamiento antituberculoso (Xu et al., 2023).

Estrategias de Prevención y Control en Pacientes con Comorbilidad de DM2 y TB-MDR La prevención y el control de la TB-MDR en pacientes con DM2 requieren un enfoque multidisciplinario. Es fundamental implementar programas de cribado para la detección temprana de DM2 en pacientes con TB y viceversa. Esto permitirá iniciar intervenciones tempranas que pueden mejorar los resultados del tratamiento (Van et al., 2020).

Los programas de tratamiento deben integrar servicios de manejo de DM2 y TB, ofreciendo un cuidado coordinado que incluya la educación del paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, el control glucémico y la gestión de los efectos secundarios de los medicamentos. La capacitación de los profesionales de la

salud en el manejo de esta dualidad de enfermedades es esencial para garantizar una atención de alta calidad (Cáceres et al., 2022).

Importancia de la Detección Temprana y Manejo Integral de Ambas Condiciones

La detección temprana de DM2 en pacientes con TB-MDR y viceversa puede mejorar significativamente los resultados del tratamiento. Los pacientes con comorbilidad tienen un riesgo aumentado de fracaso terapéutico y complicaciones, por lo que una intervención temprana y adecuada es crucial. El manejo integral debe incluir el monitoreo regular de la glucosa en sangre, ajustes en los regímenes terapéuticos y el seguimiento continuo para prevenir recaídas y complicaciones (Ugarte-Gil et al., 2020).

La integración de los servicios de salud para el manejo de DM2 y TB-MDR también debe considerar los determinantes sociales de la salud. Factores como la pobreza, la falta de acceso a servicios de salud, el hacinamiento y la malnutrición pueden exacerbar la susceptibilidad a ambas enfermedades y dificultar el tratamiento. Abordar estos determinantes mediante políticas de salud pública que promuevan el acceso equitativo a la atención médica, la educación en salud y la mejora de las condiciones de vida es fundamental para reducir la carga de DM2 y TB-MDR (van Crevel & Critchley, 2021).

Bases Fisiopatológicas de la Relación entre DM2 y TB-MDR

La relación entre la DM2 y la TB-MDR se fundamenta en varias bases fisiopatológicas que explican cómo la DM2 puede aumentar el riesgo de desarrollar TB-MDR. Estas bases incluyen la hiperglicemia crónica, la inflamación sistémica, la disfunción inmunológica y las alteraciones en la farmacocinética de los medicamentos antituberculosos (Shivakoti et al., 2020; Zhang & He, 2020).

Hiperglicemia Crónica y Disfunción Inmunológica La hiperglicemia crónica, característica de la DM2, tiene un impacto directo en el sistema inmunológico. Los niveles elevados de glucosa en sangre pueden interferir con la función de las células inmunitarias, especialmente los macrófagos y las células dendríticas, que son cruciales

para la respuesta inmune contra *Mycobacterium tuberculosis*. La hiperglicemia reduce la capacidad de los macrófagos para fagocitar y destruir las bacterias, lo que facilita la proliferación y la persistencia de la infección tuberculosa (Eckold et al., 2021; Lisco et al., 2022).

Inflamación Sistémica La DM2 se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado, caracterizado por niveles elevados de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR). Esta inflamación crónica puede comprometer la integridad del sistema inmunológico, aumentando la susceptibilidad a infecciones como la TB. Además, la inflamación sistémica puede interferir con la formación de granulomas, que son estructuras inmunológicas clave para contener la infección tuberculosa (Cano-Cano et al., 2022; Daryabor et al., 2020).

Alteraciones en la Barrera Mucosa y la Permeabilidad Vascular La hiperglicemia crónica también afecta la barrera mucosa y la permeabilidad vascular. Las células endoteliales expuestas a niveles elevados de glucosa presentan disfunción, lo que puede facilitar la entrada y diseminación de *Mycobacterium tuberculosis*. La disfunción endotelial y el aumento de la permeabilidad vascular permiten que las bacterias y las toxinas circulen más fácilmente por el cuerpo, lo que puede contribuir a la propagación de la infección y a la dificultad para contenerla (Agustin et al., 2021; Navasardyan et al., 2023).

Impacto en la Farmacocinética de los Medicamentos Antituberculosos La DM2 puede alterar la farmacocinética de los medicamentos antituberculosos, afectando su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los pacientes con DM2 a menudo tienen una menor biodisponibilidad de los fármacos debido a problemas gastrointestinales asociados con la enfermedad, como gastroparesia. Además, la inflamación crónica y la disfunción hepática pueden modificar el metabolismo de los medicamentos, reduciendo su eficacia. Estas alteraciones farmacocinéticas pueden llevar a concentraciones sub terapéuticas de los medicamentos, lo que aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a los fármacos (Alffenaar et al., 2020, 2022).

Mecanismos de Resistencia La resistencia a los medicamentos antituberculosos en pacientes con DM2 puede ser el resultado de la selección de cepas resistentes debido a concentraciones subóptimas de los medicamentos en el sitio de infección. Además, la inflamación crónica y la hiperglicemia pueden inducir cambios epigenéticos y mutaciones en *Mycobacterium tuberculosis*, promoviendo la resistencia a los fármacos (Goossens et al., 2020; Poulton & Rock, 2022).

Justificación

Justificación Teórica:

Este estudio se justifica porque busca explorar y expandir el conocimiento sobre la interrelación entre dos enfermedades crónicas significativas: la DM2 y la TB-MDR. La literatura existente sugiere que la DM2 puede influir negativamente en el curso de la TB, pero las bases fisiopatológicas y la magnitud exacta de este impacto, especialmente en contextos locales como la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, aún no están completamente claras. Este estudio contribuirá a llenar este vacío teórico, ya que no se encontraron trabajos previos similares en Chimbote, proporcionando una base sólida para entender cómo la DM2 puede actuar como un factor de riesgo para el desarrollo de TB-MDR.

Justificación Práctica:

Los hallazgos de este estudio tienen el potencial de influir directamente en la práctica clínica y las políticas de salud pública. Si se confirma que la DM2 es un factor de riesgo significativo para la TB-MDR, se podrían implementar estrategias de manejo integrado para pacientes con DM2 y TB, mejorando la detección temprana, el tratamiento y el control de ambas enfermedades. Esto podría incluir la adaptación de protocolos de tratamiento, la mejora del monitoreo de la glucosa en pacientes con TB y la capacitación de los profesionales de la salud en el manejo de esta comorbilidad.

Justificación Metodológica:

Este estudio se destaca por su diseño robusto, que incluirá un análisis de casos y controles para evaluar la asociación entre DM2 y TB-MDR en una población específica. La utilización de herramientas de diagnóstico avanzadas y la recopilación de datos detallados sobre la historia clínica, el manejo de la DM2 y los resultados del tratamiento de la TB proporcionarán un marco metodológico sólido que puede ser replicado en otros estudios y contextos. Este enfoque riguroso garantizará la validez y confiabilidad de los resultados, contribuyendo a la credibilidad científica del estudio.

Justificación Social:

El presente estudio es fundamental para abordar una problemática de salud pública que afecta a comunidades vulnerables en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote. La alta prevalencia de DM2 y TB-MDR en áreas de bajos recursos tiene implicaciones significativas para la calidad de vida y la productividad de las personas afectadas. Al identificar y abordar los factores de riesgo asociados con estas enfermedades, el estudio contribuirá a reducir la carga de morbilidad y mortalidad, mejorar el bienestar social y promover la equidad en el acceso a servicios de salud. Además, los resultados del estudio pueden sensibilizar a la comunidad y a las autoridades de salud sobre la importancia de una atención integrada y coordinada para combatir estas enfermedades.

Justificación Científica:

La investigación es esencial para corroborar y ampliar los hallazgos de estudios previos que han indicado una posible asociación entre DM2 y TB-MDR. Al utilizar un enfoque metodológico riguroso, este estudio proporcionará datos empíricos que pueden validar o refutar la hipótesis de que la DM2 aumenta el riesgo de TB-MDR. Además, los resultados podrían ayudar a identificar mecanismos biológicos específicos que subyacen a esta relación, lo que es crucial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas.

Problema

La diabetes mellitus tipo 2 representa uno de los mayores desafíos de salud pública mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente afecta a 537 millones de adultos, con una prevalencia global que se ha incrementado dramáticamente del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2023. En América Latina y el Caribe, afecta a más de 32 millones de personas, representando una prevalencia del 9.4% (WHO, 2024a). El Perú enfrenta un crecimiento sostenido de esta entidad, con una prevalencia del 7% en la población adulta, aproximadamente 1.75 millones de personas, siendo las regiones costeras las más afectadas (MINSA, 2024).

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) constituye una crisis sanitaria global creciente. La OMS reporta que representa el 3.4% de los nuevos casos de tuberculosis a nivel mundial en 2023, con aproximadamente 450,000 casos nuevos anuales y una tasa de mortalidad del 40% en pacientes sin tratamiento adecuado. En América Latina se registran aproximadamente 28,000 casos anuales, siendo Perú el país con mayor incidencia en la región, reportando aproximadamente 1,200 casos nuevos anuales, con una tasa de curación del 52% y mortalidad del 35% (WHO, 2024b).

La interacción descrita brevemente entre ambas patologías resulta especialmente preocupante. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo triplicado de desarrollar TB-MDR y presentan tasas de fracaso al tratamiento 50% superiores. En América Latina, el 15% de pacientes con TB-MDR son diabéticos, mientras que en Perú esta comorbilidad alcanza el 12% (Abad-Aguirre, 2023).

Formulación del problema

Esta asociación complica significativamente el manejo clínico, aumenta los costos de tratamiento y compromete los resultados terapéuticos. En este contexto, se propone la siguiente pregunta de investigación

Enunciado del problema

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor de riesgo significativo para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024?

Conceptuación y operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones (factores)	Indicadores	Tipo	Escala	Unidad de medida
V. Independiente: Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia crónica debido a la resistencia a la insulina y/o deficiencia en la secreción de insulina	Diagnóstico clínico registrado en la historia clínica según criterios de la ADA: glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL	Historia clínica, antecedentes familiares, tratamiento	Presencia de diagnóstico de DM2	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia
V. dependiente: Tuberculosis multidrogorresistente	Infección causada por Mycobacterium tuberculosis resistente al menos a isoniazida y rifampicina	Diagnóstico registrado en la historia clínica con base en pruebas de susceptibilidad a medicamentos antituberculosos	Resultados de pruebas de susceptibilidad a medicamentos	Resistencia a isoniazida y rifampicina	Cualitativa	Nominal	Presencia Ausencia
V. interviniente Sexo	Característica biológica que distingue a los individuos como masculinos o femeninos.	Registro del sexo según el documento oficial del paciente o autor reporte.	Masculino Femenino	Sexo reportado	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino

V. interviniente Edad	Tiempo de vida de una persona expresado en años.	Registro de la edad en años cumplidos al momento del estudio.	Rango etéreo	Edad en años	Cuantitativa	De razón	Años
V. interviniente Nivel educativo	Grado máximo de escolaridad alcanzado por una persona.	Nivel de estudios alcanzado, registrado como parte de la entrevista o expediente clínico.	Escolaridad formal	Primaria, Secundaria, Universitaria	Cualitativa	Ordinal	Primaria, Secundaria, Universitaria
V. interviniente Estado civil	Situación jurídica o social que define la relación conyugal de una persona.	Clasificación del estado civil según auto reporte o registro en expediente.	Soltero, Casado, Divorciado, Viudo	--	Cualitativa	Nominal	Soltero, Casado, Divorciado, Viudo
V. interviniente Ocupación	Actividad económica, laboral o doméstica que desempeña una persona de manera habitual.	Clasificación de la ocupación principal declarada en la entrevista o expediente.	Actividad laboral o doméstica	Desempleado Estudiante Ama de casa Obrero Independiente	Cualitativa	Nominal	Desempleado Estudiante Ama de casa Obrero Independiente

Hipótesis

Hipótesis nula

H₀: La diabetes mellitus tipo 2 no es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes de la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024.

Hipótesis Alternativa

H₁: La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes de la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024.

Objetivos

Objetivo general

Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote durante el año 2024.

Objetivos específicos

1. Identificar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote.
2. Comparar la frecuencia de tuberculosis multidrogorresistente entre pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2.
3. Determinar la asociación entre los factores sociodemográficos (Edad, sexo, nivel educativo, ocupación, estado civil) con la tuberculosis multidrogorresistente.
4. Evaluar los factores de riesgo y comorbilidades que pueden influir en la tuberculosis multidrogorresistente.

7. Metodología

a) Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación

El presente estudio es de tipo cuantitativo, observacional, transversal, analítico y retrospectivo.

Diseño de investigación

Se utilizó un diseño no experimental, analítico de casos y controles para evaluar la relación entre la DM2 y la tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote durante el año 2024.

b) Población, muestra y muestreo

Población

La población del estudio estuvo constituida por un total de 264 pacientes diagnosticados con tuberculosis que fueron atendidos en los centros de salud de la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote durante el periodo de enero a diciembre de 2024.

Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados con TB-MDR confirmada mediante pruebas de susceptibilidad a medicamentos.
2. Pacientes diagnosticados con TB sensible como controles.
3. Pacientes mayores de 18 años.
4. Pacientes con registros completos en las historias clínicas.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
2. Pacientes con coinfección por VIH.
3. Pacientes con comorbilidades distintas a DM2 que puedan influir en el desarrollo de TB-MDR (por ejemplo, enfermedades autoinmunes).
4. Pacientes con tratamientos incompletos o interrumpidos.

Muestra y muestreo

Muestra

El tamaño de la muestra fue obtenido mediante una forma probabilística para estudio de casos y controles. El anexo 5 muestra los detalles de esto, donde se determina una muestra para casos de y controles, encontrándose una muestra de 21 casos con TB-MDR y 63 controles o sujetos con TB sensible

Técnica de muestreo

Aleatorio simple.

c) Técnicas e instrumentos de investigación

La técnica en esta investigación fue documental y la información fue recopilada mediante una ficha de recolección de datos.

d) Confiabilidad y validez del instrumento

No pertinente por ser una ficha de recolección de datos.

e) Procesamiento y análisis de la información

Los datos recolectados fueron ingresado en una base de datos y analizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 27.0. Las técnicas de análisis utilizadas fueron: Se realizaron estadísticas descriptivas (frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar) para caracterizar la población del estudio. Se aplicaron pruebas de chi-cuadrado y se calculó el odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. Además, se usaron modelos de regresión logística multivariante para ajustar factores de confusión y evaluar la asociación independiente entre DM2 y TB-MDR.

8. Resultados

Tabla 1.

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacifico Norte de Chimbote.

		Tuberculosis MDR	
		n	%
Diabetes	Si	14	35.7
	No	7	64.3
Total*		21	100.0

*En función de la población total de pacientes con TB-MDR, no de la muestra.

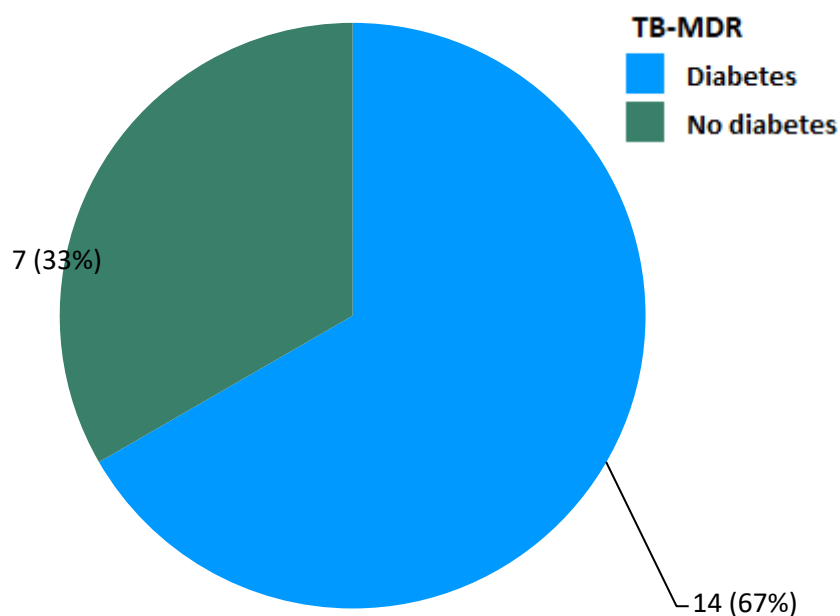


Figura 1. Gráfico de sector circular sobre la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacifico Norte de Chimbote.

La tabla y figura 1 muestran que la prevalencia de DM en los pacientes con TB-MDR es de 35.7%.

Tabla 2

Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según ocurrencia de diabetes mellitus tipo 2.

		Tipo de TB		Total
		MDR	Sensible	
		n (%)	n (%)	n (%)
Diabetes	Si	14 (66.7)	18 (28.6)	32 (38.1)
	No	7 (33.3)	45 (71.4)	52 (61.9)
	Total	21 (100)	63 (100)	84 (100)

$X^2=9.69, p=0.0019$

OR=5.0 IC95% [1.73-14.42]

La tabla 2 muestra una asociación significativa entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la tuberculosis multidrogorresistente (MDR). El 66.7% de los pacientes con DM2 presenta tuberculosis MDR, comparado con el 28.6% con tuberculosis sensible. La prueba de chi-cuadrado ($X^2 = 9.69, p = 0.0019$) indica una relación estadísticamente significativa, y el OR = 5.0 (IC95% [1.73 - 14.42]) sugiere que los pacientes con DM2 tienen 5 veces más probabilidad de tener TB-MDR en comparación con aquellos sin diabetes.

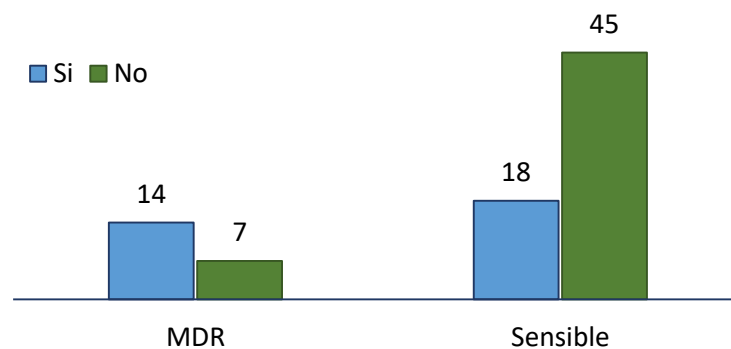


Figura 2. Gráfico de barras de la comparación de tuberculosis multidrogorresistente entre pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 3.

Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores sociodemográficos: edad, sexo, nivel educativo, ocupación y estado civil.

		Tipo de TB		X ² p valor	OR (IC95%)
		MDR n (%)	Sensible n (%)		
Edad	< 15 años	0	6	X ² = 2.17 p = 0.339	--
	15 – 60	15	40		
	> 60	6	17		
Sexo	Masculino	12	37	X ² = 0.02 p = 0.01	--
	Femenino	9	26		
Nivel educativo	Sin educa	0	0	X ² = 0.05 p = 0.974	--
	Primaria	2	5		
	Secundaria	16	49		
¹ Ocupación	Superior	4	9	X ² = 0.0 p = 1	--
	Formal	5	16		
² Estado civil	No formal	11	35	X ² = 5.05 p = 0.168	--
	Soltero	10	19		
	Casado	6	33		
	Divorciado	0	3		
	Viudo	0	2		

¹5 sujetos con MDR y 12 TB sensible son estudiantes y fueron excluidos de ocupación.

²0 sujetos con MDR y 6 sujetos con TB sensible fueron excluidos de clasificar según estado civil por ser menores de 15 años.

En cuanto a la edad, la mayoría de los casos se concentró en el grupo de 15-60 años (15 MDR y 40 sensibles), con menor presencia en mayores de 60 años y ningún caso MDR en menores de 15 años. Respecto al sexo, se observó una distribución ligeramente mayor en hombres (12 MDR y 37 sensibles) que en mujeres (9 MDR y 26 sensibles), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$). En el nivel educativo, la mayoría de los casos se presentó en personas con educación secundaria (16 MDR y 49 sensibles), mientras que no hubo casos sin educación. En cuanto a la ocupación, predominaron los trabajadores no formales (11 MDR y 35 sensibles) sobre los formales (5 MDR y 16 sensibles). El estado civil mostró una mayor frecuencia en solteros (10 MDR y 19 sensibles) y casados (6 MDR y 33 sensibles), con pocos casos en divorciados y viudos, aunque es importante notar que 15 sujetos con MDR y 12 con TB sensible fueron excluidos por ser estudiantes, y 20 casos adicionales no fueron clasificados por estado civil por ser menores de 15 años.

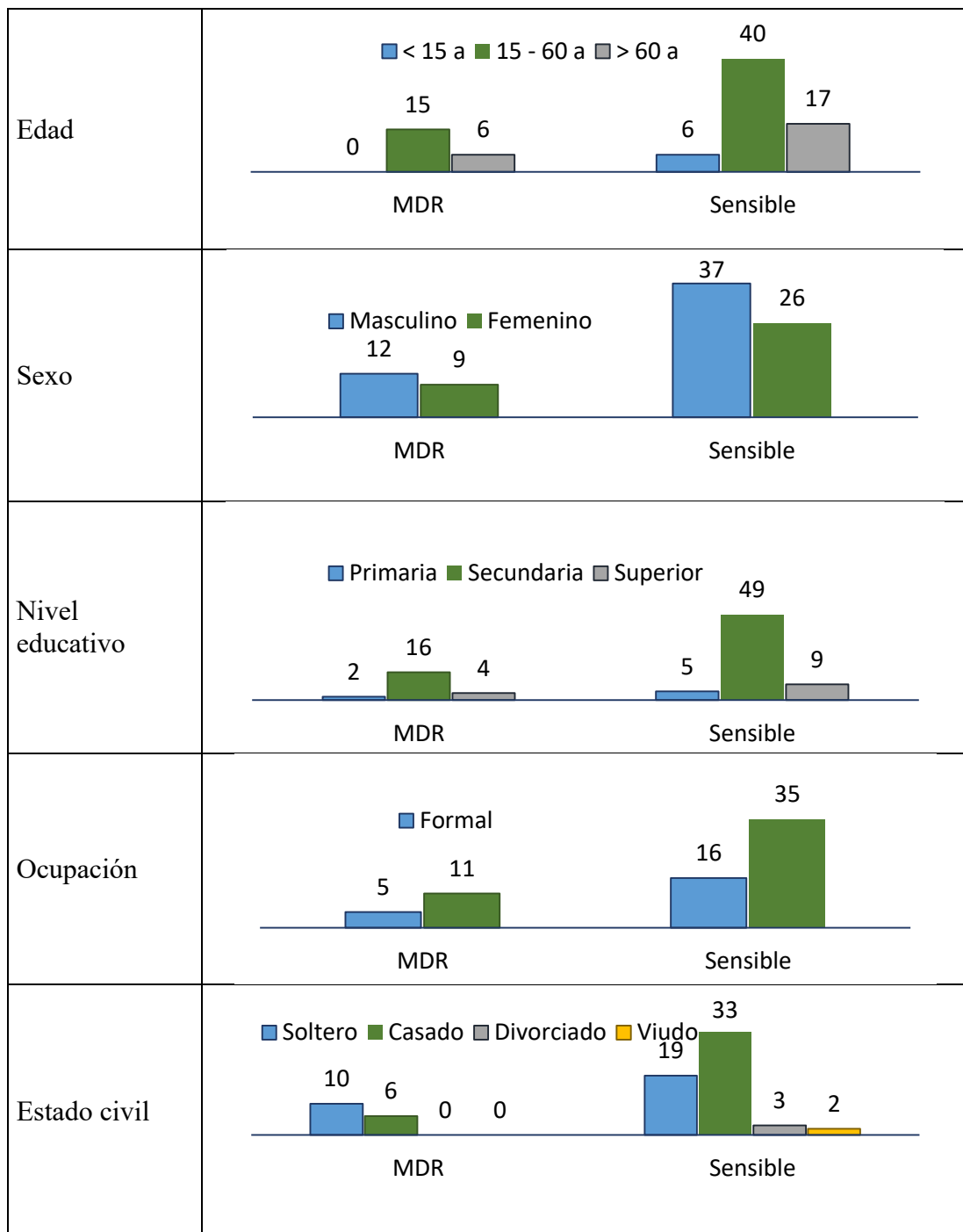


Figura 3. Gráfico de barras de la distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores sociodemográficos: edad, sexo, nivel educativo, ocupación y estado civil

Tabla 4.

Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores de riesgo y comorbilidades.

		Tipo de TB		X ² p valor	OR (IC95%)
		MDR n (%)	Sensible n (%)		
Historia familiar de TB	Si	14	24	X ² = 5.19 p = 0.023	3.25 (1.15 – 9.19)
	No	7	39		
Contacto con TB-MDR	Si	16	8	X ² = 31.1 p < 0.001	22 (6.3 – 76.7)
	No	5	55		
Reclusión	Si	3	7	X ² = 0.151 p = 0.698	--
	No	18	56		
Antecedente de tratamiento irregular	Si	15	11	X ² = 21.46 p < 0.001	11.8 (3.7 – 37.3)
	No	6	52		
Coinfección con VIH	Si	3	5	X ² = 0.537 p = 0.391	--
	No	18	58		
Desnutrición	Si	9	13	X ² = 4.02 p = 0.045	2.88 (1.1 – 8.3)
	No	12	50		
Otras comorbilidades	Si	8	22	X ² = 0.069 p = 0.793	--
	No	13	41		

La tabla 4 presenta la distribución de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) según factores de riesgo y comorbilidades, revelando varias asociaciones significativas. Los pacientes con historia familiar de TB mostraron mayor riesgo de TB-MDR (OR=3.25, IC95% 1.15-9.19, p=0.023). El contacto previo con casos TB-MDR emergió como el factor de riesgo más fuerte (OR=22, IC95% 6.3-76.7, p<0.001), con 16 casos MDR versus 8 sensibles en expuestos. El antecedente de tratamiento irregular también mostró una fuerte asociación con TB-MDR (OR=11.8, IC95% 3.7-37.3, p<0.001), al igual que la desnutrición, aunque en menor medida (OR=2.88, IC95% 1.1-8.3, p=0.045). Por otro lado, factores como la reclusión (p=0.698), coinfección con VIH (p=0.391) y otras comorbilidades (p=0.793) no mostraron asociaciones estadísticamente significativas con el desarrollo de TB-MDR, aunque es importante notar que la presencia de VIH fue relativamente baja en ambos grupos (3 casos MDR y 5 sensibles).

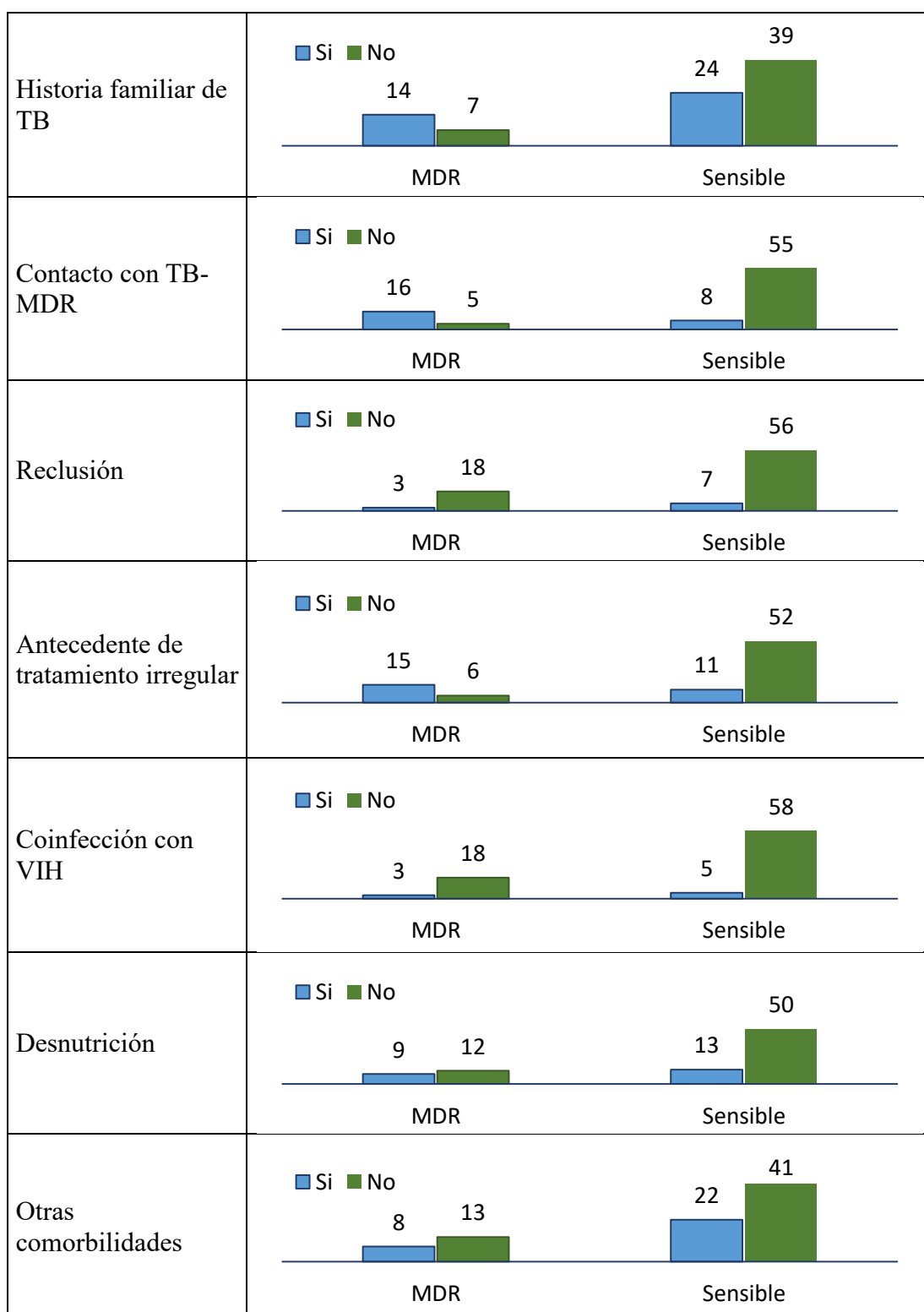


Figura 4. Gráfico de barras de la distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores de riesgo y comorbilidades.

Tabla 5.

Distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores clínicos.

		Tipo de TB		X ² p valor	OR (IC95%)
		MDR n (%)	Sensible n (%)		
¹ Tiempo de enfermedad	≥ 30 días	17	19	X ² = 16.59 p < 0.001	9.8 (2.9 – 33.2)
	< 30 días	4	44		
Campos pulmonares afectados	2 campos	20	14	X ² = 5.23 p = 0.001	70 (8.6 – 568)
	1 campo	1	49		
Número de cruces BK al diagnóstico	+++	5	6	X ² = 3.575 p = 0.167	--
	++	7	18		
	+	9	39		
Pérdida de peso al diagnóstico	Si	18	42	X ² = 2.8 p = 0.093	--
	No	3	21		

¹Tiempo de enfermedad al diagnóstico

La tabla 5 muestra la distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores clínicos, revelando asociaciones importantes. El tiempo de enfermedad al diagnóstico ≥ 30 días se asoció significativamente con TB-MDR (OR=9.8, IC95% 2.9-33.2, $p < 0.001$), con 17 casos MDR versus 19 sensibles en este grupo. La afectación de dos campos pulmonares mostró una asociación aún más fuerte con TB-MDR (OR=70, IC95% 8.6-568, $p = 0.001$), presentándose en 20 casos MDR comparado con 14 sensibles. El número de cruces de bacilos ácido-alcohol resistentes (BK) al diagnóstico, aunque mostró una tendencia a mayor frecuencia de casos +++ en TB-MDR, no alcanzó significancia estadística ($p = 0.167$). De manera similar, la pérdida de peso al diagnóstico, si bien fue más frecuente en ambos grupos (18 MDR y 42 sensibles), no mostró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.093$).

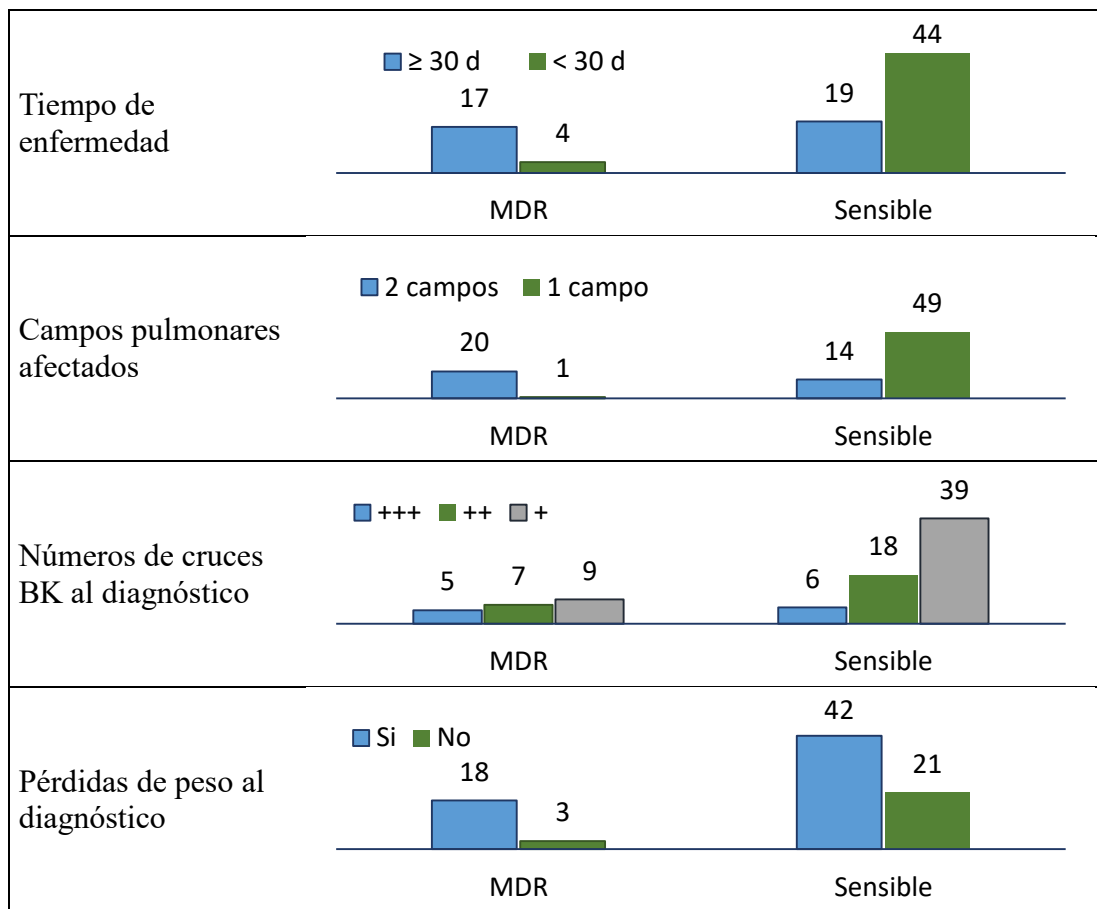


Figura 5. Gráfico de barras de la distribución de tuberculosis multidrogorresistente según factores clínicos.

Tabla 6.

Odds ratio crudo vs odds ratio comparado de variables asociadas a tuberculosis multidrogorresistente.

	Crudo			Ponderado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	5.0	1.73-14.43	0.0019	10.34	1.2-88.3	0.032
Historia familiar de TB	3.25	1.15-9.19	0.023	0.0	--	0.998
Contacto con TB-MDR	22.0	6.30-76.7	<0.001	322	--	0.998
Tratamiento irregular	11.8	3.70-37.3	<0.001	2.17	0.21-22.1	0.098
Desnutrición	2.88	1.10-8.30	0.045	0.63	0.52-7.58	0.097
Tiempo de enfermedad	9.80	2.90-33.2	<0.001	1.13	0.84-5.05	0.092
Afección 2 pulmones	70.0	8.6-568	0.001	73.5	3.8-141.0	0.004

La tabla 6 presenta una comparación entre los odds ratios (OR) crudos y ponderados para diferentes variables asociadas con tuberculosis multidrogorresistente, mostrando cambios notables en las asociaciones después del ajuste. Mientras que en el análisis crudo varias variables mostraron asociaciones significativas, después del ajuste solo la diabetes mellitus (OR=10.34, IC95% 1.2-88.3, p=0.032) y la afección de 2 pulmones (OR=73.5, IC95% 3.8-141.0, p=0.004) mantuvieron significancia estadística, e incluso la diabetes aumentó su fuerza de asociación. Es notable cómo algunas variables que inicialmente mostraban asociaciones fuertes, como la historia familiar de TB (OR crudo=3.25, p=0.023), el contacto con TB-MDR (OR crudo=22.0, p<0.001), el tratamiento irregular (OR crudo=11.8, p<0.001), la desnutrición (OR crudo=2.88, p=0.045) y el tiempo de enfermedad (OR crudo=9.80, p<0.001), perdieron su significancia estadística después del ajuste, sugiriendo que estas asociaciones podrían haber estado confundidas por otras variables en el análisis crudo.

En la figura 6 se muestra el gráfico de ForestPlot, el OR crudo en negro y el OR ponderado en rojo.

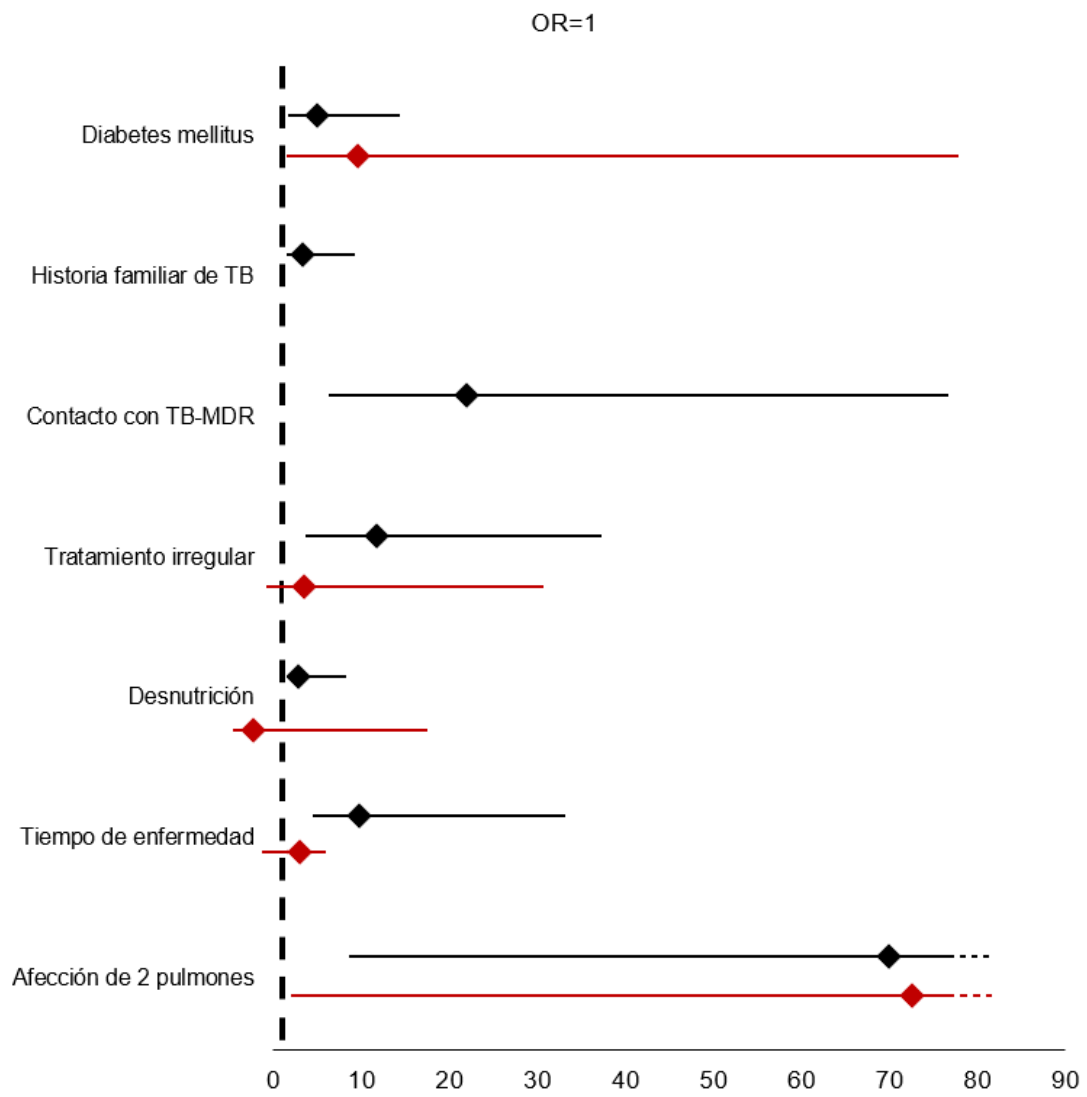


Figura 6. Gráfico de ForestPlot de Odds ratio crudo vs odds ratio comparado de variables asociadas a tuberculosis multidrogorresistente.

9. Análisis y discusión

Los resultados del estudio demuestran una asociación significativa entre la diabetes mellitus tipo 2 y la tuberculosis multidrogorresistente, con una razón de probabilidades ajustada de 10.34 (IC 95%: 1.2-88.3, $p=0.032$). Este hallazgo concuerda con varios estudios previos, incluyendo la investigación de Rehman et al. (2023), quienes encontraron que la DM2 aumenta significativamente el riesgo de desarrollar TB-MDR. La fuerte asociación persistió incluso después de ajustar por factores de confusión potenciales, sugiriendo una relación robusta entre estas condiciones. Esta relación puede explicarse por la disfunción inmunológica asociada con la DM2, como lo describen Ssekamatte et al. (2023), quienes detallaron cómo la diabetes deteriora las respuestas inmunes críticas para controlar las infecciones micobacterianas.

La prevalencia de DM2 entre los pacientes con TB-MDR en este estudio fue del 35.7%, notablemente más alta que las tasas reportadas en algunos estudios previos. Por ejemplo, Ponce de León y Azañero (2023) encontraron una prevalencia del 9.1% en su cohorte peruana. Esta discrepancia podría atribuirse a variaciones regionales en la prevalencia de diabetes y diferencias en las poblaciones estudiadas. La mayor prevalencia en nuestra población de estudio también podría reflejar la tendencia creciente de diabetes en Perú, como lo señalan Tinajero y Malik (2021), quienes documentaron tasas crecientes de diabetes en países en desarrollo.

Nuestros hallazgos sobre la comparación de frecuencia de TB-MDR entre pacientes con y sin DM2 revelaron que el 66.7% de los pacientes con DM2 desarrollaron TB-MDR, en comparación con el 28.6% en pacientes no diabéticos. Esta marcada diferencia respalda los hallazgos de Arias-Padilla (2022), quien reportó un riesgo 2.52 veces mayor de TB-MDR en pacientes diabéticos. El mecanismo detrás de esta mayor susceptibilidad puede estar relacionado con la farmacocinética alterada de los medicamentos antituberculosos en pacientes diabéticos, como lo explican Alffenaar et al. (2022) en su revisión exhaustiva del metabolismo de fármacos en la comorbilidad TB-DM2.

En el análisis de factores sociodemográficos, nuestro estudio encontró que las distribuciones de edad y género fueron similares a las reportadas por Pan et al. (2023), con la mayoría de los casos ocurriendo en el grupo de edad económicamente activa (15-60 años). El predominio de pacientes masculinos (57.1% en casos de TB-MDR) se alinea con los patrones epidemiológicos globales de tuberculosis descritos por Migliori et al. (2021). Sin embargo, estos patrones demográficos no modificaron significativamente la asociación entre DM2 y TB-MDR, sugiriendo que la relación persiste a través de diferentes subgrupos poblacionales.

El estudio reveló que los factores clínicos, particularmente la extensión del compromiso pulmonar, influyeron significativamente en la relación entre DM2 y TB-MDR. Los pacientes con compromiso pulmonar bilateral mostraron un riesgo dramáticamente aumentado (OR ajustado=73.5, IC 95%: 3.8-141.0), respaldando los hallazgos de Li et al. (2022) sobre la presentación clínica más severa de TB en pacientes diabéticos. Esta observación puede atribuirse a la respuesta inmune retardada y los patrones inflamatorios alterados en pacientes diabéticos, como lo describen Shivakoti et al. (2020).

El análisis del historial de tratamiento reveló que el tratamiento irregular fue más común entre pacientes con DM2, aunque esta asociación perdió significancia estadística después del ajuste por factores de confusión. Este hallazgo contradice parcialmente los resultados de Cotrado-Incacutipa (2020), quien encontró que la irregularidad del tratamiento era un factor de riesgo independiente. La diferencia podría explicarse por programas mejorados de adherencia al tratamiento en nuestro entorno de estudio o una mejor integración de los servicios de atención de diabetes y tuberculosis.

El papel del control glucémico emergió como un factor crucial en nuestro estudio, aunque no se midió directamente como resultado. Esto se alinea con la investigación de Bermúdez-Hernández (2023), quien demostró que el mal control glucémico aumenta la frecuencia de mutaciones de resistencia a fármacos en *M. tuberculosis*. El mecanismo podría involucrar el impacto de la hiperglucemia en el metabolismo de

fármacos y la función inmune, como lo detallan Zhang y He (2020) en su metaanálisis de interacciones diabetes-tuberculosis.

Respecto a las comorbilidades, nuestro estudio encontró que la desnutrición mostró una asociación inicial con TB-MDR (OR crudo=2.88), aunque esta relación se debilitó después del ajuste. Este hallazgo respalda parcialmente la investigación de Jali et al. (2022), quienes enfatizaron la compleja interacción entre el estado nutricional, la diabetes y los resultados de la tuberculosis. La pérdida de significancia después del ajuste sugiere que la malnutrición podría ser un factor intermedio en la vía causal entre DM2 y TB-MDR.

La fuerte asociación entre el contacto previo con casos de TB-MDR y el desarrollo de enfermedad resistente (OR crudo=22.0) se alinea con los hallazgos de Safaev et al. (2021). Sin embargo, esta asociación fue modificada por la presencia de DM2, sugiriendo que los pacientes diabéticos podrían ser más susceptibles a adquirir cepas resistentes, posiblemente debido a respuestas inmunes deterioradas como lo describen Cano-Cano et al. (2022).

Nuestros hallazgos sobre el impacto del nivel educativo y la ocupación en el riesgo de TB-MDR fueron menos concluyentes, sin encontrar asociaciones significativas después del ajuste. Esto difiere de algunos estudios previos, como Huang et al. (2022), quienes encontraron que los factores socioeconómicos eran predictores significativos. La diferencia podría reflejar las características socioeconómicas relativamente homogéneas de nuestra población de estudio o la fuerte influencia de factores biológicos sobre los determinantes sociales en nuestro entorno.

La relación entre el tiempo hasta el diagnóstico y el riesgo de TB-MDR (OR crudo=9.8) sugiere que el diagnóstico tardío podría contribuir al desarrollo de resistencia a fármacos, particularmente en pacientes diabéticos. Este hallazgo respalda la investigación de Song et al. (2021), quienes enfatizaron la importancia de la detección temprana y el inicio del tratamiento en la prevención de la resistencia a fármacos, especialmente en poblaciones vulnerables como los pacientes diabéticos.

La presencia de diabetes pareció modificar la presentación clínica de TB-MDR, con pacientes diabéticos mostrando un compromiso pulmonar más extenso. Esta observación se alinea con la investigación de Ruesen et al. (2020), quienes encontraron que la diabetes afecta la patogénesis y progresión de la tuberculosis a través de varios mecanismos moleculares. La presentación más severa podría atribuirse al estado proinflamatorio asociado con la diabetes, como lo describen Lisco et al. (2022).

El impacto de la historia familiar de tuberculosis en el riesgo de TB-MDR (OR crudo=3.25) sugiere un posible componente genético en la susceptibilidad a la resistencia a fármacos, particularmente en el contexto de la diabetes. Este hallazgo respalda parcialmente la investigación de Lin et al. (2020), quienes identificaron mutaciones genéticas específicas asociadas con la resistencia a fármacos en pacientes diabéticos con tuberculosis. La pérdida de significancia después del ajuste podría indicar que la historia familiar actúa a través de otros factores intermedios.

Los hallazgos del estudio sobre la asociación entre diabetes y patrones específicos de resistencia coinciden con la investigación de Guo et al. (2022), quienes encontraron que ciertos genotipos de *M. tuberculosis* eran más comunes en pacientes diabéticos. Esto sugiere que la diabetes podría crear condiciones que favorecen la selección de cepas resistentes particulares, posiblemente a través de alteraciones en la respuesta inmune del huésped o el metabolismo de fármacos.

Nuestro análisis de los resultados del tratamiento, aunque no fue un objetivo primario, reveló patrones similares a los reportados por Xu et al. (2023), con pacientes diabéticos mostrando cursos de tratamiento más complicados. Esta observación resalta la necesidad de enfoques de manejo integrados, como lo enfatizan Ugarte-Gil et al. (2020) en su análisis de modelos de atención colaborativa TB-diabetes.

La fuerte asociación entre diabetes y compromiso pulmonar bilateral en casos de TB-MDR respalda los hallazgos de Altamirano-Arauco (2019) sobre la mayor severidad de la enfermedad en pacientes diabéticos. Esta relación podría explicarse por las respuestas inmunes alteradas y el retraso en la eliminación bacteriana en pacientes

diabéticos, como lo describen Daryabor et al. (2020) en su revisión exhaustiva de la disfunción inmune relacionada con la diabetes.

Los hallazgos sobre la relación entre el control de la diabetes y el riesgo de TB-MDR, aunque no se midieron directamente, sugieren patrones similares a los reportados por Kornfeld et al. (2020), quienes encontraron que el mal control glucémico se asociaba con peores resultados de tuberculosis. Esto resalta la importancia del manejo integrado de la diabetes en la atención de la tuberculosis, como lo enfatizan van Crevel y Critchley (2021) en su análisis de la integración de programas de diabetes-tuberculosis.

Las complejas interacciones entre diabetes, función inmune y resistencia a fármacos observadas en nuestro estudio respaldan el marco teórico propuesto por Eoh et al. (2022) sobre la base metabólica de la resistencia a fármacos en *M. tuberculosis*. Los hallazgos sugieren que la diabetes podría crear condiciones metabólicas que favorecen el desarrollo de resistencia a fármacos, posiblemente a través de alteraciones tanto en el metabolismo del huésped como en el bacteriano.

10. Conclusiones y recomendaciones

Se concluye:

Que existe una alta prevalencia de DM2 en pacientes con TB-MDR en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, alcanzando un 35.7% de los casos.

La frecuencia de tuberculosis multidrogorresistente en los pacientes diabéticos frente a no diabéticos (66.7%, 28.6% respectivamente), indica que un paciente con diabetes tiene 5 veces más probabilidades de padecer TB-MDR frente a un paciente que no presenta DM2.

El sexo masculino se asoció de forma significativa ($p=0.01$) con la TB-MDR, las variables edad, nivel educativo, ocupación y estado civil no se relacionaron de forma significativa con TB-MDR ($p>0.05$).

Se concluye que los factores de riesgo y comorbilidades que pueden influir en la tuberculosis multidrogorresistente significativamente incluyen: historia familiar de tuberculosis ($p=0.003$), contacto con TB-MDR ($p<0.001$), antecedente de tratamiento irregular ($p<0.001$) y desnutrición ($p=0.045$). Los factores no significativos fueron reclusión, coinfección con VIH y otras comorbilidades.

Se recomienda:

Se recomienda a la red de salud Pacífico Norte crear un registro local integrado de pacientes con tuberculosis-Diabetes mellitus tipo 2 para monitorizar incidencia, resistencia y evolución. Así mismo promover convenios con universidades locales para fomentar la investigación aplicada en la misma red de salud

A los centros de salud pertenecientes a la red implementar un protocolo integrado que incluya tamizaje sistemático de diabetes en pacientes con tuberculosis y monitoreo frecuente de ambas condiciones.

A futuros investigadores, realizar estudios prospectivos multicéntricos que permitan monitorear la evolución temporal de la prevalencia de DM2 en pacientes con TB-MDR, incluyendo un seguimiento más prolongado y una mayor diversidad geográfica.

Para futuros estudios sobre la relación entre TB-MDR y DM2, se sugiere incorporar análisis detallados de marcadores bioquímicos y parámetros de control glucémico, permitiendo una mejor comprensión de cómo el control metabólico influye en el desarrollo de resistencia a fármacos antituberculosos.

11. Referencias

- Abad-Aguirre, S. A. (2023). Diabetes mellitus como factor de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogo-resistente en pacientes mayores de 15 años en Piura del 2013-2019 [Tesis de licenciatura, Universidad Privada Antenor Orrego]. <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/10797>
- Agustin, H., Massi, M. N., Djaharuddin, I., Susanto, A. D., Islam, A. A., Hatta, M., Bukhari, A., Tabri, N. A., Santoso, A., & Patellongi, I. (2021). Analysis of CD4 and CD8 expression in multidrug-resistant tuberculosis infection with diabetes mellitus: An experimental study in mice. *Annals of Medicine and Surgery*, 68, 102596. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102596>
- Alffenaar, J.-W. C., de Steenwinkel, J. E. M., Diacon, A. H., Simonsson, U. S. H., Srivastava, S., & Wicha, S. G. (2022). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-tuberculosis drugs: An evaluation of in vitro, in vivo methodologies and human studies. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1063453>
- Alffenaar, J.-W. C., Gumbo, T., Dooley, K. E., Peloquin, C. A., McIlleron, H., Zagorski, A., Cirillo, D. M., Heysell, S. K., Silva, D. R., & Migliori, G. B. (2020). Integrating Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Operational Research to End Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 70(8), 1774-1780. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz942>
- Altamirano-Arauco, G. M. P. (2019). 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 [Tesis de licenciatura, Universidad

Privada San Juan Bautista].

<http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/20.500.14308/2050>

Arias-Padilla, M. O. (2022). Diabetes Mellitus II como factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente red Trujillo 2010-2019 [Tesis de maestría, Universidad San Ignacio de Loyola].

<https://repositorio.usil.edu.pe/server/api/core/bitstreams/1702d60c-1f4e-4941-abc0-3e3af78fd952/content>

Bagcchi, S. (2023). WHO's Global Tuberculosis Report 2022. *The Lancet. Microbe*, 4(1), e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7)

Behr, M. A., Kaufmann, E., Duffin, J., Edelstein, P. H., & Ramakrishnan, L. (2021).

Latent Tuberculosis: Two Centuries of Confusion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(2), 142-148.

<https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4239PP>

Beraldo, A. A., Andrade, R. L. de P., Pinto, É. S. G., da Silva-Sobrinho, R. A., Saita, N. M., Monroe, A. A., & Villa, T. C. S. (2021). Tuberculosis and diabetes mellitus: Sociodemographic and clinical profile in Brazilian municipalities. *Revista Gaucha De Enfermagem*, 42, e2020247.

<https://doi.org/10.1590/1983-1447.2021.20200247>

Bermudez-Hernández, G. A. (2023). Comparación de la dinámica de mutación de polimorfismos de resistencia a antibióticos en aislados de *M. tuberculosis* provenientes de pacientes con tuberculosis y tuberculosis-diabetes mellitus tipo 2 [Tesis de doctorado, Universidad Veracruzana].

<https://cdigital.uv.mx/handle/1944/52947>

- Boom, W. H., Schaible, U. E., & Achkar, J. M. (2021). The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(3), e136222, 136222. <https://doi.org/10.1172/JCI136222>
- Cáceres, G., Calderon, R., & Ugarte-Gil, C. (2022). Tuberculosis and comorbidities: Treatment challenges in patients with comorbid diabetes mellitus and depression. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 9, 20499361221095831. <https://doi.org/10.1177/20499361221095831>
- Cano-Cano, F., Gómez-Jaramillo, L., Ramos-García, P., Arroba, A. I., & Aguilar-Diosdado, M. (2022). IL-1 β Implications in Type 1 Diabetes Mellitus Progression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/jcm11051303>
- Ccoicca-Almidon, F., & Céspedes-Reyes, A. M. (2019). Diabetes mellitus como riesgo para provocar fracaso al tratamiento en pacientes con tuberculosis [Tesis de segunda especialidad, Universidad Norbert Wiener]. <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/2821>
- Ceriello, A., & Prattichizzo, F. (2021). Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovascular Diabetology*, 20, 101. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4>
- Cheng, J., Zhang, H., Zhao, Y. L., Wang, L. X., & Chen, M. T. (2017). Mutual Impact of Diabetes Mellitus and Tuberculosis in China. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 30(5), 384-389. <https://doi.org/10.3967/bes2017.051>

- Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes and diabetes complications. *Nature reviews. Nephrology*, 16(7), 377-390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- Conradie Francesca, Bagdasaryan Tatevik R., Borisov Sergey, Howell Pauline, Mikiashvili Lali, Ngubane Nosipho, Samoilova Anastasia, Skornykova Sergey, Tudor Elena, Variava Ebrahim, Yablonskiy Petr, Everitt Daniel, Wills Genevieve H., Sun Eugene, Olugbosi Morounfolu, Egizi Erica, Li Mengchun, Holsta Alda, Timm Juliano, ... Spigelman Melvin. (2022). Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 387(9), 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
- Cotrado-Incacutipa, J. R. (2020). Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en Tacna Perú 2012—2018 [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann]. <https://repositorio.unjbg.edu.pe/server/api/core/bitstreams/6d8d6bbf-d941-49e0-b545-169b28a9dc30/content>
- Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S., & Kalantar, K. (2020). The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Frontiers in Immunology*, 11, 1582. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01582>
- Eckold, C., Kumar, V., Weiner, J., Alisjahbana, B., Riza, A.-L., Ronacher, K., Coronel, J., Kerry-Barnard, S., Malherbe, S. T., Kleynhans, L., Stanley, K., Ruslami, R., Ioana, M., Ugarte-Gil, C., Walzl, G., van Crevel, R., Wijmenga,

- C., Critchley, J. A., Dockrell, H. M., ... TANDEM consortium. (2021). Impact of Intermediate Hyperglycemia and Diabetes on Immune Dysfunction in Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), 69-78.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa751>
- Eoh, H., Liu, R., Lim, J., Lee, J. J., & Sell, P. (2022). Central carbon metabolism remodeling as a mechanism to develop drug tolerance and drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 958240. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.958240>
- Fortún, J., & Navas, E. (2022). Latent tuberculosis infection: Approach and therapeutic schemes. *Revista Española de Quimioterapia*, 35(Suppl 3), 94-96.
<https://doi.org/10.37201/req/s03.20.2022>
- Gautam, S., Shrestha, N., Mahato, S., Nguyen, T. P. A., Mishra, S. R., & Berg-Beckhoff, G. (2021). Diabetes among tuberculosis patients and its impact on tuberculosis treatment in South Asia: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 2113. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81057-2>
- George, J. T., Miraclin, A. T., Sathyendra, S., Michael, J. S., Prasad, J., & Rebekah, G. (2022). Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: Clinical profile and outcomes. *International Journal of Mycobacteriology*, 11(4), 400-406.
https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_154_22
- Goossens, S. N., Sampson, S. L., & Van Rie, A. (2020). Mechanisms of Drug-Induced Tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(1), 10.1128/cmr.00141-20. <https://doi.org/10.1128/cmr.00141-20>

- Günther, G., Ruswa, N., & Keller, P. M. (2022). Drug-resistant tuberculosis: Advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(3), 211-217. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000866>
- Guo, S., Lei, S., Palittapongarnpim, P., McNeil, E., Chaiprasert, A., Li, J., Chen, H., Ou, W., Surachat, K., Qin, W., Zhang, S., Luo, R., & Chongsuvivatwong, V. (2022). Association between Mycobacterium tuberculosis genotype and diabetes mellitus/hypertension: A molecular study. *BMC Infectious Diseases*, 22, 401. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07344-z>
- Harreiter, J., & Roden, M. (2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135(Suppl 1), 7-17. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>
- Harries, A. D., Satyanarayana, S., Kumar, A. M. V., Nagaraja, S. B., Isaakidis, P., Malhotra, S., Achanta, S., Naik, B., Wilson, N., Zachariah, R., Lönnroth, K., & Kapur, A. (2013). Epidemiology and interaction of diabetes mellitus and tuberculosis and challenges for care: A review. *Public Health Action*, 3(Suppl 1), S3-S9. <https://doi.org/10.5588/pha.13.0024>
- Huang, C.-C., Trevisi, L., Becerra, M. C., Calderón, R. I., Contreras, C. C., Jimenez, J., Lecca, L. W., Yataco, R. M., Zhang, Z., & Murray, M. B. (2022). Spatial scale of tuberculosis transmission in Lima, Peru. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(45), e2207022119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2207022119>

- Ichsan, I., Redwood-Campbell, L., Mahmud, N. N., Dimiati, H., Yani, M., Mudatsir, M., & Syukri, M. (2023). Risk factors of MDR-TB and impacts of COVID-19 pandemic on escalating of MDR-TB incidence in lower-middle-income countries: A scoping review. *Narra J*, 3(2), e220.
<https://doi.org/10.52225/narra.v3i2.220>
- Jali, M. V., Kavital, A., & Hiremath, M. B. (2022). Challenges of diabetes in elderly TB patients. *The Indian Journal of Tuberculosis*, 69, S264-S266.
<https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.10.017>
- Jang, J. G., & Chung, J. H. (2020). Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 37(4), 277-285.
<https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00626>
- Jin, B. C., Moon, H. J., & Kim, S. W. (2022). Latent and Active Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 80(2), 72-76. <https://doi.org/10.4166/kjg.2022.086>
- Khoshnood, S., Taki, E., Sadeghifard, N., Kaviar, V. H., Haddadi, M. H., Farshadzadeh, Z., Kouhsari, E., Goudarzi, M., & Heidary, M. (2021). Mechanism of Action, Resistance, Synergism, and Clinical Implications of Delamanid Against Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Microbiology*, 12, 717045.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.717045>
- Kornfeld, H., Sahukar, S. B., Procter-Gray, E., Kumar, N. P., West, K., Kane, K., Natarajan, M., Li, W., Babu, S., & Viswanathan, V. (2020). Impact of Diabetes and Low Body Mass Index on Tuberculosis Treatment Outcomes.

Clinical Infectious Diseases, 71(9), e392-e398.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa054>

Krishna, S., & Jacob, J. J. (2000). Diabetes Mellitus and Tuberculosis. En K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, ... D. P. Wilson (Eds.), Endotext. MDText.com, Inc.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570126/>

Li, S., Liang, Y., & Hu, X. (2022). Risk factors for multidrug resistance in tuberculosis patients with diabetes mellitus. BMC Infectious Diseases, 22, 835. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07831-3>

Liebenberg, D., Gordhan, B. G., & Kana, B. D. (2022). Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 12, 943545.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943545>

Lin, M., Liao, J., Gong, Y., Han, X., Chen, Y., Tang, Z., & Ma, Q. (2020). Diabetes and multidrug-resistance gene mutation: Tuberculosis in Zunyi, Southwest China. Annals of Palliative Medicine, 9(5), Article 5.

<https://doi.org/10.21037/apm-20-1368>

Linh, N. N., Viney, K., Gegia, M., Falzon, D., Glaziou, P., Floyd, K., Timimi, H., Ismail, N., Zignol, M., Kasaeva, T., & Mirzayev, F. (2021). World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update.

European Respiratory Journal, 58(2).

<https://doi.org/10.1183/13993003.00804-2021>

Lisco, G., Giagulli, V. A., De Pergola, G., Guastamacchia, E., Jirillo, E., & Triggiani, V. (2022). Hyperglycemia-Induced Immune System Disorders in Diabetes Mellitus and the Concept of Hyperglycemic Memory of Innate Immune Cells: A Perspective. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 22(4), 367-371.

<https://doi.org/10.2174/1871530321666210924124336>

Martinez-Nadal, G., Puerta-Alcalde, P., Gudiol, C., Cardozo, C., Albasanz-Puig, A., Marco, F., Laporte-Amargós, J., Moreno-García, E., Domingo-Doménech, E., Chumbita, M., Martínez, J. A., Soriano, A., Carratalà, J., & Garcia-Vidal, C. (2020). Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 70(6), 1068-1074.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciz319>

Migliori, G. B., Ong, C. W. M., Petrone, L., D'Ambrosio, L., Centis, R., & Goletti, D. (2021). The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe*, 17(3), 210079.

<https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>

Montalvo-Otivo, R., Ramírez-Breña, M., Bruno-Huamán, A., Damián-Mucha, M., Vilchez-Bravo, S., Quisurco-Cárdenas, M., Montalvo-Otivo, R., Ramírez-Breña, M., Bruno-Huamán, A., Damián-Mucha, M., Vilchez-Bravo, S., & Quisurco-Cárdenas, M. (2020). Distribución geográfica y factores de riesgo

de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú. *Revista de la Facultad de Medicina*, 68(2), 245-250.

<https://doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715>

Navasardyan, I., Yeganyan, S., Nguyen, H., Vaghashia, P., Subbian, S., & Venketaraman, V. (2023). Role of Oxidative Stress in Tuberculosis Meningitis Infection in Diabetics. *Biomedicines*, 11(9), Article 9.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11092568>

Nogueira, B. M. F., Krishnan, S., Barreto-Duarte, B., Araújo-Pereira, M., Queiroz, A. T. L., Ellner, J. J., Salgame, P., Scriba, T. J., Sterling, T. R., Gupta, A., & Andrade, B. B. (2022). Diagnostic biomarkers for active tuberculosis: Progress and challenges. *EMBO Molecular Medicine*, 14(12), e14088.

<https://doi.org/10.15252/emmm.202114088>

Pan, Y., Yu, Y., Yi, Y., Dou, X., Lu, J., & Zhou, L. (2023). The differences in drug resistance between drug-resistant tuberculosis patients with and without diabetes mellitus in northeast China: A retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 23, 162. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08130-1>

Pasquel, F. J., Cecilia Lansang, M., Dhatariya, K., & Umpierrez, G. E. (2021). Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 9(3), 174-188. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)

Pitso, L., Potgieter, S., & Van der Spoel van Dijk, A. (2019). Prevalence of isoniazid resistance-conferring mutations associated with multidrug-resistant tuberculosis in Free State Province, South Africa. *South African Medical*

Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde, 109(9), 659-664.

<https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i9.13730>

Ponce de León, E., & Azañero, J. (2023). Tuberculosis farmacorresistente y diabetes:

Estudio de casos y controles: Estudio de casos y controles de un hospital peruano. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*,

10(2), 53-61. <https://dialnet.unirioja.es/download/articulo/9140408.pdf>

Poulton, N. C., & Rock, J. M. (2022). Unraveling the mechanisms of intrinsic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*,

12, 997283. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.997283>

Quispe, N., Asencios, L., Obregon, C., Velásquez, G. E., Mitnick, C. D., Lindeborg,

M., Jave, H., & Solari, L. (2020). The fourth national anti-tuberculosis drug resistance survey in Peru. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*,

24(2), 207-213. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0186>

Rehman, A. ur, Khattak, M., Mushtaq, U., Latif, M., Ahmad, I., Rasool, M. F.,

Shakeel, S., Hayat, K., Hussain, R., Alhazmi, G. A., Alshomrani, A. O.,

Alalawi, M. I., Alghamdi, S., Imam, M. T., Almarzoky Abuhussain, S. S.,

Khayyat, S. M., & Haseeb, A. (2023). The impact of diabetes mellitus on the emergence of multi-drug resistant tuberculosis and treatment failure in TB-diabetes comorbid patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*,

11, 1244450. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1244450>

- Rodríguez-Ávila, N. (2018). Envejecimiento: Edad, Salud y Sociedad [Editorial].
Horizonte sanitario, 17(2), 87-88.
<https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/127736>
- Rojas-Paredes, N. N. (2021). Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en Perú [Tesis de licenciatura, Universidad Privada Antenor Orrego].
<https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7814>
- Ruesen, C., Chaidir, L., Ugarte-Gil, C., van Ingen, J., Critchley, J. A., Hill, P. C., Ruslami, R., Santoso, P., Huynen, M. A., Dockrell, H. M., Moore, D. A. J., Alisjahbana, B., & van Crevel, R. (2020). Diabetes is associated with genotypically drug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*, 55(3), 1901891. <https://doi.org/10.1183/13993003.01891-2019>
- Safaev, K., Parpieva, N., Liverko, I., Yuldashev, S., Dumchev, K., Gadoev, J., Korotych, O., & Harries, A. D. (2021). Trends, Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Uzbekistan: 2013–2018. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4663. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094663>
- Shivakoti, R., Dalli, J., Kadam, D., Gaikwad, S., Barthwal, M., Colas, R. A., Mazzacuva, F., Lokhande, R., Dharmshale, S., Bharadwaj, R., Kagal, A., Pradhan, N., Deshmukh, S., Atre, S., Sahasrabudhe, T., Kakrani, A., Kulkarni, V., Raskar, S., Suryavanshi, N., ... Mave, V. (2020). Lipid mediators of inflammation and Resolution in individuals with tuberculosis and

tuberculosis-Diabetes. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 147, 106398.

<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106398>

Shivekar, S. S., Kaliaperumal, V., Brammacharry, U., Sakkaravarthy, A., Raj, C. K.

V., Alagappan, C., & Muthaiah, M. (2020). Prevalence and factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in South India. *Scientific Reports*, 10(1), 17552. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74432-y>

Song, W., Liu, Y., Zhang, Q., Liu, S., Xu, T., Li, S., An, Q., Liu, J., Tao, N., Liu, Y.,

Yu, C.-B., Yu, C., Li, Y., & Li, H. (2021). Ambient air pollutants, diabetes and risk of newly diagnosed drug-resistant tuberculosis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 219, 112352.

<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112352>

Ssekamatte, P., Sande, O. J., van Crevel, R., & Biraro, I. A. (2023). Immunologic, metabolic and genetic impact of diabetes on tuberculosis susceptibility.

Frontiers in Immunology, 14, 1122255.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122255>

Sultana, Z. Z., Hoque, F. U., Beyene, J., Akhlak-Ul-Islam, Md., Khan, M. H. R.,

Ahmed, S., Hawlader, D. H., & Hossain, A. (2021). HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis.

BMC Infectious Diseases, 21(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>

Swarna Nantha, Y. (2012). Influence of diabetes mellitus and risk factors in

activating latent tuberculosis infection: A case for targeted screening in malaysia. *The Medical Journal of Malaysia*, 67(5), 467-472.

- Tinajero, M. G., & Malik, V. S. (2021). An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 50(3), 337-355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.013>
- Ugarte-Gil, C., Alisjahbana, B., Ronacher, K., Riza, A. L., Koesoemadinata, R. C., Malherbe, S. T., Cioboata, R., Llontop, J. C., Kleynhans, L., Lopez, S., Santoso, P., Marius, C., Villaizan, K., Ruslami, R., Walzl, G., Panduru, N. M., Dockrell, H. M., Hill, P. C., Mc Allister, S., ... for the TANDEM Consortium. (2020). Diabetes Mellitus Among Pulmonary Tuberculosis Patients From 4 Tuberculosis-endemic Countries: The TANDEM Study. *Clinical Infectious Diseases*, 70(5), 780-788. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz284>
- van Crevel, R., & Critchley, J. A. (2021). The Interaction of Diabetes and Tuberculosis: Translating Research to Policy and Practice. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6010008>
- Van, L. H., Phu, P. T., Vinh, D. N., Son, V. T., Hanh, N. T., Nhat, L. T. H., Lan, N. H., Vinh, T. V., Trang, N. T. M., Ha, D. T. M., Thwaites, G. E., & Thuong, N. T. T. (2020). Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: A retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4887-1>
- Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2020). Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation research*, 126(11), 1549-1564. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>

- Xi, Y., Zhang, W., Qiao, R.-J., & Tang, J. (2022). Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis: A worldwide systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 17(6), e0270003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270003>
- Xu, G., Hu, X., Lian, Y., & Li, X. (2023). Diabetes mellitus affects the treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 813. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08765-0>
- Yadav, S., Rawal, G., & Jeyaraman, M. (2023). India's Decision to Deny an Extension of Patent for Bedaquiline: A Public Health Imperative. *Cureus*, 15(11), e49542. <https://doi.org/10.7759/cureus.49542>
- Zhang, M., & He, J. (2020). Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(2), 149-159. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02786-y>

12. Agradecimiento

Al llegar al final de esta etapa tan importante, me es imposible no mirar hacia atrás y reconocer que este camino no lo recorrí solo. Cada avance, cada tropiezo y cada logro estuvieron personas que me acompañaron con amor, paciencia y una fe constante en mí.

El siguiente proyecto de investigación está dedicado a mis padres, por brindarme su apoyo incondicional durante toda esta trayectoria universitaria; por ser mi guía, mi ejemplo y mi mayor fuente de apoyo absoluto. Gracias por enseñarme que la verdadera grandeza nace de la humildad, el esfuerzo, el amor y por estar siempre presentes en cada paso de este camino. Este logro también es suyo.

A mi hermana, por su compañía, su cariño y por estar a mi lado en los momentos más difíciles y también en los más felices. Gracias por ser siempre luz, por compartir mis alegrías sin reservas y por ofrecer tu abrazo cuando más lo necesitaba.

Y sobre todo a mi amor, mi compañera de vida, mi novia, por ser mi refugio y mi compañera de batalla. Gracias por caminar a mi lado con paciencia, fe, dulzura y firmeza. Tus palabras de aliento y tu presencia constante fueron mi fuerza en los momentos difíciles, y tu alegría hizo aún más valioso cada pequeño avance.

Quiero manifestar mi sincero reconocimiento a mi tutor Ucañán Leytón. Ángel Raúl, por su constante apoyo, guía y paciencia durante el desarrollo de esta tesis. Su amplia experiencia y valiosos consejos fueron esenciales para superar las dificultades y perfeccionar este trabajo. Aprecio profundamente su disposición para resolver mis dudas y su constante motivación, que me alentaron a seguir adelante en los momentos complicados.

A todos ustedes, mi más profundo agradecimiento. Cada uno, a su manera, ha dejado una huella en esta etapa que jamás olvidaré.

13. Anexos

Anexo 1.

Autorización de la institución donde se va a realizar la recolección de los datos.



"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACION DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACION DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNIN Y AYACUCHO"



Chimbote, 18 de Julio del 2024

OFICIO N° 077 - 2024-CH-RSPN

Reynaldo Franco Lizarzaburu
Director de la Facultad de Medicina Humana
Universidad san Pedro
Chimbote .-

Asunto : AUTORIZACION DE LA REALIZACION DE INVESTIGACION EN EL CAMPO DE LA RED DE SALUD PACIFICO NORTE

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted, a fin de saludar cordialmente a nombre de la Dirección de la Red de Salud Pacifico Norte, para comunicar que el alumno DIAZ VERA LEONARDO ANTONIO ha sido aceptado para la realización de la investigación titulada "DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE EN ESTABLECIMIENTO DE SALUD PERTENECIENTE A LA RED DE SALUD PACIFICO NORTE DE CHIMOBTE 2024" con una duración de 20 días.

Sin más que decirle se eleva el documento a su despacho para su trámite correspondiente y a su vez, hago propicio la oportunidad, para reiterarle los sentimientos de consideración y estima personal, sin otro particular. Quedo de Usted



Atentamente,

GOBIERNO REGIONAL DE ANCASH
Dirección Regional de Salud Ancash
Red de Salud Pacifico Norte
MC. Alex F. Concuera Cruz
DIRECTOR EJECUTIVO

ACC//GPC/SSAD/remm
C.c / Archivo

Anexo 2.

Ficha de recolección de datos.

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO DE
TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE EN LA RED DE SALUD
PACIFICO NORTE DE CHIMBOTE, 2024**

Datos Generales:

Número de ficha: _____

Número de historia clínica: _____

Información sobre el diagnóstico:

1. Tipo de TB: (1) TB-MDR (caso) (2) TB sensible (control)

Patrón de resistencia: (1) MDR, (2) Monorresistente, (3) Polirresistente

Resultado de Pruebas de Susceptibilidad:

- Isoniazida: () Resistente () Sensible
- Rifampicina: () Resistente () Sensible
- Otros Medicamentos (especificar):

Información sobre el factor de riesgo (Diabetes mellitus)

2. Tiene DM2: 1. Si, 2. No

Fecha de Diagnóstico de DM2:

Tratamiento Actual para DM2:

- Medicamentos Orales: Si () No ()
- Insulina: () Sí () No
- Otros (especificar): _____

3. Control de la diabetes: (1) No, (2) Si

- HbA1c (%): _____

Factores sociodemográficos

4. **Edad:** _____ años
5. **Sexo:** (1) Masculino, (2) Femenino
6. **Nivel de Educación:** (1) Sin educación formal. (2) Primaria, (3) Secundaria, (4) Superior
7. **Ocupación:** (1) Desempleado, (2) Estudiante, (3) Informal, (4) Formal, (5) Jubilado.
8. **Estado Civil:** (1) Soltero (2) Casado (3) Divorciado (4) Viudo

Factores de Riesgo y Comorbilidades

9. Historial Familiar de TB: (1) Sí (2) No
10. Contacto con Personas con TB-MDR: (1) Sí (2) No
11. Reclusión (persona privada de su libertad): (1) Sí (2) No
12. Tratamiento Irregular de TB en el Pasado: (1) Sí (2) No
13. Coinfección por VIH: (1) Sí (2) No
14. Desnutrición: (1) Sí (2) No
15. Otras comorbilidades: (1) Sí (2) No

▪ _____

Factores clínicos

16. Tiempo de enfermedad: (1) < 30 días (2) ≥ 30 días
17. Campos pulmonares afectados: (1) 2 campos (2) Un campo
18. Número de cruces de BK al diagnóstico: (1) +++, (2) ++, (3) +
19. Pérdida de peso al diagnóstico: (1) Sí (2) No

Anexo 3.

Validación de ficha de expertos y confiabilidad.

No pertinente.

Anexo 4.

Matriz de consistencia.

PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	HIPÓTESIS	METODOLOGÍA
<p>¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor de riesgo significativo para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024?</p>	<p>Objetivo general Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote durante el año 2024.</p> <p>Objetivos específicos 1. Identificar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote. 2. Comparar la frecuencia de tuberculosis multidrogorresistente entre pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2. 3. Evaluar el control glucémico y su relación con la resistencia a los medicamentos antituberculosos en pacientes con DM2. 4. Analizar los factores sociodemográficos y clínicos que pueden influir en la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis multidrogorresistente. 5. Proponer estrategias de manejo integrado para pacientes con DM2 y tuberculosis multidrogorresistente basadas en los hallazgos del estudio.</p>	<p>Variable independiente: Diabetes mellitus tipo 2</p> <p>Variable dependiente: TB-DMR.</p>	<p>La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de TB-MDR en pacientes de la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024.</p>	<p>Tipo de investigación: Cuantitativo no observacional.</p> <p>Diseño: Casos y controles.</p> <p>Población: Pacientes diagnosticados con tuberculosis que hayan sido atendidos en los centros de salud de la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote durante el periodo de enero a diciembre de 2024.</p> <p>Muestra: 21 casos y 63 controles.</p> <p>Técnicas: Revisión de historias clínicas.</p> <p>Instrumentos: -Ficha de recolección de datos.</p> <p>Procesamiento de los datos: Análisis descriptivo. Prueba de chi-cuadrado. Odds ratio como estadígrafo. Regresión logística.</p>

Anexo 5.

Cálculo del tamaño de muestra probabilística.

Se utiliza el tamaño de muestra para estudios de casos y controles:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

A continuación, se explican los términos de la fórmula:

n : Tamaño de muestra para los casos. El número de controles se obtiene multiplicando este tamaño encontrado por c , que es el número de controles por cada caso.

- $Z_{1-\alpha/2}$: Coeficiente Z para un nivel de confianza del 95% y su valor es de 1,96.
- $Z_{1-\beta}$: Coeficiente Z para una potencia del 80% y su valor es de 0,842.
- c : número de casos por cada control, se asume un valor de 2 controles por caso.
- p_1 : Proporción de casos con el factor de riesgo.
- p_2 : Proporción de controles con el factor de riesgo.
- p : Proporción ponderada, se obtiene de la formula: $p = (p_1 + c \times p_2)/(c + 1)$.

Remplazando los datos se tiene:

Cotrado-Incacutipa (2020) señala para p_1 un valor de 0,442 y para p_2 un valor de 0,137.

$$n = \frac{[1,616 + 0,779]^2}{0,279} = 20,56 \approx 21$$

Se obtiene una muestra de 21 casos con TB-MDR y 63 controles sujetos con TB sensible.

Anexo 6.

Consentimiento informado.

No pertinente.

Anexo 7.

Base de datos

Nº	Caso control	DM	Grupo de edad	Sexo	Nivel de educación	Ocupación	Estado civil	Historia familiar de TB	Contacto de MDR	Reclusión	Tto irregular	Coinfección con VIH	Desnutrición	Otras comorbilidades	Tiempo enfermedad	N de pulmones afectados	Nro de cruces	Pérdida del peso
1	1	1	1	2	0	3	1	2	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
2	1	0	0	2	0	3	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
3	1	1	0	2	1	3	3	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0
4	1	1	1	2	1	2	1	2	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0
5	1	1	0	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
6	1	0	0	2	1	3	3	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0
7	1	1	0	2	1	3	1	2	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0
8	1	0	0	2	1	3	3	2	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0
9	1	1	0	2	1	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
10	1	0	0	2	1	3	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0
11	1	1	1	2	1	3	4	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0
12	1	1	1	2	1	2	4	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
13	1	1	0	2	1	3	3	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0
14	1	1	0	2	1	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
15	1	1	0	2	1	3	4	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
16	1	0	0	2	1	3	3	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0
17	1	0	0	2	1	3	3	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
18	1	1	1	3	1	3	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0
19	1	1	1	1	0	3	3	.	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0
20	1	0	0	2	1	3	1	2	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0
21	1	1	1	2	1	3	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0
22	0	1	0	3	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	2	1	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	1	0	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
25	0	1	0	2	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	3	0	3	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0
27	0	1	0	3	0	4	3	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
28	0	0	0	2	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	2	1	3	3	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0

Anexo 8.

Formato de publicación en repositorio



REPOSITORIO INSTITUCIONAL DIGITAL
FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE DOCUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

1. Información del Autor			
Díaz Vera Leonardo Antonio		70 22 83 31	leoant_d7@hotmail.com
Apellidos y Nombres		DNI	Correo Electrónico
2. Tipo de Documento de Investigación			
<input checked="" type="checkbox"/> Tesis	<input type="checkbox"/> Trabajo de Suficiencia Profesional	<input type="checkbox"/> Trabajo Académico	<input type="checkbox"/> Trabajo de Investigación
3. Grado Académico o Título Profesional ¹			
<input type="checkbox"/> Bachiller	<input checked="" type="checkbox"/> Título Profesional	<input type="checkbox"/> Título Segunda Especialidad	<input type="checkbox"/> Maestría <input type="checkbox"/> Doctorado
4. Título del Documento de Investigación			
Diabetes Mellitus tipo 2 como factor de riesgo de tuberculosis multidrogoresistente en la Red de salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024.			
5. Programa Académico			
Medicina Humana			
6. Tipo de Acceso al Documento			
<input checked="" type="checkbox"/> Abierto e Público ² (info:au-repo/isamantico/openAccess)		<input type="checkbox"/> Acceso restringido ³ (info:au-repo/isamantico/restrictedAccess) ^(*)	
(*) En caso de restringido sustentar motivo			

A. Originalidad del Archivo Digital

Por el presente dejo constancia que el archivo digital que entrego a la Universidad, es la versión final del trabajo de investigación sustentado y aprobado por el Jurado Evaluador y forma parte del proceso que conduce a obtener el grado académico o título profesional.

B. Otorgamiento de una licencia CREATIVE COMMONS⁵

El autor, por medio de este documento, autoriza a la Universidad, publicar su trabajo de investigación en formato digital en el Repositorio Institucional Digital, al cual se podrá acceder, preservar y difundir de forma libre y gratuita, de manera íntegra a todo el documento.⁶



[Handwritten Signature]
Firma

Lugar	Día	Mes	Año
Chimbote	15	09	23

Importante

1. Según Resolución Ministerial N° 027-2019-ED/15-ED/13 Reglamentos de Registro de Investigación de Trabajo de Investigación (Tesis, Tesis de Suficiencia Profesional, Tesis de Segunda Especialidad, Tesis de Maestría y Tesis de Doctorado). Art. 13 inciso II.
 2. Ley N° 30035 Ley que regula el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto y U.S. 008-2019-RD.
 3. Si el autor eligió el tipo de acceso abierto o público, otorga a la Universidad San Pedro una licencia no exclusiva, para que se pueda hacer arqueo de forma en la obra y difundir en el Repositorio Institucional Digital. Responde siempre los derechos de Autor y Propiedad Intelectual de acuerdo a lo establecido en el Marco de la Ley 302.
 4. En caso de que el autor seleccione el acceso restringido únicamente se publicará los datos del autor y resumen de la obra de acuerdo a la directiva N° 094-2018-CD/15-TEC-DEUC (Línea 52 y B) que norma el funcionamiento del Repositorio Nacional Digital.
 5. Las Licencias Creative Commons (CC) es una organización internacional sin fines de lucro que pone a disposición de los autores un conjunto de licencias flexibles y de herramientas tecnológicas que facilitan la difusión de información, recursos educativos, obras artísticas y científicas, entre otras. Estas licencias también garantizan que el autor obtenga el crédito por su obra.
 6. Según el inciso 12.2 del artículo 10° del Reglamento del Registro Nacional de Trabajo de Investigación para optar grados académicos y títulos profesionales (RENIT). Las universidades, instituciones y escuelas de educación superior tienen como obligación registrar todos los trabajos de investigación y proyectos, incluyendo los resúmenes en sus repositorios institucionales previendo el uso de acceso abierto o restringido, los cuales serán posteriormente rescatados por el Repositorio Digital RENIT, a través del Repositorio ALICIA.
 Nota: - En caso de falsedad en los datos, se procederá de acuerdo a ley (Ley 2944 art. 32 -Línea 32.3).

Anexo 9.

Reporte de similitud

Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en la Red de Salud Pacífico Norte de Chimbote, 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

27 %	26 %	%	10 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	7 %
2	Submitted to Ilerna Online Trabajo del estudiante	1 %
3	alicia.concytec.gob.pe Fuente de Internet	1 %
4	repositorio.uss.edu.pe Fuente de Internet	1 %
5	scielo.iics.una.py Fuente de Internet	1 %
6	www.coursehero.com Fuente de Internet	1 %
7	cdigital.uv.mx Fuente de Internet	<1 %
8	repositorio.usanpedro.edu.pe Fuente de Internet	<1 %

9	www.cienciayeducacion.com Fuente de Internet	< 1%
10	repositorio.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
11	1library.co Fuente de Internet	< 1%
12	Submitted to Universidad TecMilenio Trabajo del estudiante	< 1%
13	worldwidescience.org Fuente de Internet	< 1%
14	docta.ucm.es Fuente de Internet	< 1%
15	patents.google.com Fuente de Internet	< 1%
16	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	< 1%
17	Submitted to Universidad del Valle de Guatemala Trabajo del estudiante	< 1%
18	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
19	Submitted to Ilerna Online Blackboard Trabajo del estudiante	< 1%

20	Submitted to Universidad Simón Bolívar, Colombia Trabajo del estudiante	<1%
21	pmc.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1%
22	Submitted to Universidad de Los Llanos, UNILLANOS Trabajo del estudiante	<1%
23	Submitted to Universidad del Sagrado Corazon Trabajo del estudiante	<1%
24	Submitted to consultoriadeserviciosformativos Trabajo del estudiante	<1%
25	repositorio.uladech.edu.pe Fuente de Internet	<1%
26	Submitted to Universidad Catolica San Antonio de Murcia Trabajo del estudiante	<1%
27	issuu.com Fuente de Internet	<1%
28	Submitted to uncedu Trabajo del estudiante	<1%
29	Submitted to Ana G. Méndez University Trabajo del estudiante	<1%

30	revistas.ulatina.edu.pa Fuente de Internet	< 1 %
31	bmcinfectdis.biomedcentral.com Fuente de Internet	< 1 %
32	eprints.uanl.mx Fuente de Internet	< 1 %
33	Submitted to National University College - Online Trabajo del estudiante	< 1 %
34	repositorio.ucsg.edu.ec Fuente de Internet	< 1 %
35	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	< 1 %
36	upc.aws.openrepository.com Fuente de Internet	< 1 %
37	www.elsevier.es Fuente de Internet	< 1 %
38	www.jove.com Fuente de Internet	< 1 %
39	www.quironsalud.com Fuente de Internet	< 1 %
40	www.researchgate.net Fuente de Internet	< 1 %

41	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	< 1 %
42	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	< 1 %
43	pr-jaeger.de Fuente de Internet	< 1 %
44	revistas.urp.edu.pe Fuente de Internet	< 1 %
45	www.revespcardiol.org Fuente de Internet	< 1 %
46	www.stoptb.org Fuente de Internet	< 1 %
47	Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS Trabajo del estudiante	< 1 %
48	Submitted to Universidad de Guayaquil Trabajo del estudiante	< 1 %
49	inba.info Fuente de Internet	< 1 %
50	www.stereo-romance.com Fuente de Internet	< 1 %
51	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	< 1 %

52	publicaciones.usanpedro.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
53	Submitted to unifranz Trabajo del estudiante	< 1%
54	www.who.int Fuente de Internet	< 1%
55	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	< 1%
56	Submitted to Universidad de San Martin de Porres Trabajo del estudiante	< 1%
57	latam.redilat.org Fuente de Internet	< 1%
58	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	< 1%
59	Submitted to Universidad Nacional de Educacion Enrique Guzman y Valle Trabajo del estudiante	< 1%
60	Submitted to Universidad San Ignacio de Loyola Trabajo del estudiante	< 1%
61	articulos.mercola.com Fuente de Internet	< 1%
62	repositorio.puce.edu.ec Fuente de Internet	< 1%

63	repositorio.upads.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
64	www.ilustrados.com Fuente de Internet	< 1%
65	www.saludcoahuila.gob.mx Fuente de Internet	< 1%
66	Latorre Rueda, Irene, <u>Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Genètica i de Microbiologia</u> . "Diagnóstico de la infección por <u>Mycobacterium tuberculosis</u> mediante estimulación de las células t sensibilizadas con antígenos específicos", [Barcelona] : <u>Universitat Autònoma de Barcelona</u> , 2011 Fuente de Internet	< 1%
67	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	< 1%
68	portal.guiasalud.es Fuente de Internet	< 1%
69	search.bvsalud.org Fuente de Internet	< 1%
70	www.reachtbnetwork.org Fuente de Internet	< 1%
71	<u>Submitted to Universidad de Alcalá</u> Trabajo del estudiante	< 1%

72	anep.or.cr Fuente de Internet	< 1%
73	caelum.ucv.ve Fuente de Internet	< 1%
74	repositorio.uncp.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
75	wikizero.com Fuente de Internet	< 1%
76	www.sdpt.net Fuente de Internet	< 1%
77	Submitted to Pontificia Universidad Catolica del Ecuador - PUCE Trabajo del estudiante	< 1%
78	Submitted to Universidad Tecnica De Ambato- Direccion de Investigacion y Desarrollo, DIDE Trabajo del estudiante	< 1%
79	archivohistorico.villacarlospaz.tur.ar Fuente de Internet	< 1%
80	docs.bvsalud.org Fuente de Internet	< 1%
81	es.slideshare.net Fuente de Internet	< 1%
82	imtavh.cayetano.edu.pe Fuente de Internet	< 1%

83	lookformedical.com Fuente de Internet	< 1%
84	moam.info Fuente de Internet	< 1%
85	pt.slideshare.net Fuente de Internet	< 1%
86	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
87	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
88	repositorio.uroosevelt.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
89	www.aepc.es Fuente de Internet	< 1%
90	www.aidsmeds.com Fuente de Internet	< 1%
91	www.investigarmqr.com Fuente de Internet	< 1%
92	www.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	< 1%
93	www.scielo.br Fuente de Internet	< 1%
94	www.semanticscholar.org Fuente de Internet	< 1%

95	www.sinembargo.mx Fuente de Internet	< 1%
96	www.subredsur.gov.co Fuente de Internet	< 1%
97	Submitted to UPAEP: Universidad Popular Autonoma del Estado de Puebla Trabajo del estudiante	< 1%
98	bdigital.unal.edu.co Fuente de Internet	< 1%
99	cuevaseditores.com Fuente de Internet	< 1%
100	encolombia.com Fuente de Internet	< 1%
101	gredos.usal.es Fuente de Internet	< 1%
102	homomedicus.com Fuente de Internet	< 1%
103	idoc.pub Fuente de Internet	< 1%
104	lpi.oregonstate.edu Fuente de Internet	< 1%
105	repositorio.uas.edu.mx Fuente de Internet	< 1%
	revistabiomedica.org	

106	Fuente de Internet	< 1%
107	stoptb.org Fuente de Internet	< 1%
108	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	< 1%
109	www.cancer.gov Fuente de Internet	< 1%
110	www.emedicos.com Fuente de Internet	< 1%
111	www.engormix.com Fuente de Internet	< 1%
112	www.grafiati.com Fuente de Internet	< 1%
113	www.meduca.gob.pa Fuente de Internet	< 1%
114	www.polodelconocimiento.com Fuente de Internet	< 1%
115	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	< 1%
116	www.secardiologia.es Fuente de Internet	< 1%
117	doku.pub Fuente de Internet	< 1%