



**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**TESIS**

**“NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA EN PACIENTES CON  
DIAGNOSTICO RECIENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR  
COMPARADA CON LA DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS  
EXTRAPULMONAR EN LA DELEGACION AGUASCALIENTES”**

**PRESENTA**

**Dra. Claudia Janeth Montes Zúñiga**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**ASESOR**

**Dr. Carlos Pérez Guzmán**

**Aguascalientes, Ags. Agosto del 2012**

CLAUDIA JANETH MONTES ZÚÑIGA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR  
P R E S E N T E

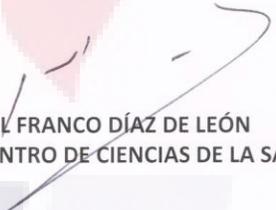
Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR COMPARADA CON LA DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN LA DELEGACIÓN AGUASCALIENTES”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina Familiar**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., 12 de Febrero de 2013.

  
**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



UNIVERSIDAD AUTONOMA  
DE AGUASCALIENTES



**APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD.**

Aguascalientes, Aguascalientes, a 24 de Agosto Del 2012.

**PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN.**

**PRESENTE.**

Por medio de la presente, le informo que la Residente de la Especialidad de Medicina Familiar del Hospital General de Zona No. 1 “Dr. José Ávila Pardo” de la Delegación Aguascalientes:

CLAUDIA JANETH MONTES ZUÑIGA

Ha concluido satisfactoriamente el trabajo de titulación denominado:

**“NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO  
RECIENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR COMPARADA CON LA DE PACIENTES  
CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN LA DELEGACION  
AGUASCALIENTES”**

No. De Registro R-2011-101-22

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: TESIS

La Dra. Claudia Janeth Montes Zúñiga asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que se haga su impresión definitiva ante el comité que usted preside para que sea nombrado el jurado para su evaluación. Sin otro particular, agradezco a usted su atención enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR.

COORDINADOR AUXILIAR DE INVESTIGACION EN SALUD.

C.C.P. DR. ALEJANDRO FARIAS ZARAGOZA. COORDINADOR DELEGACIONAL DE PLANEACION Y ENLACE INSTITUCIONAL.



Aguascalientes, Aguascalientes, a 24 de Agosto del 2012.

**AL: PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN.**

**DE: DR. CARLOS PEREZ GUZMAN.**

Por medio de la presente le informo que la Dra. Claudia Janeth Montes Zúñiga Residente del tercer año de Medicina Familiar y cuyo proyecto de tesis "NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR COMPARADA CON LA DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN LA DELEGACION AGUASCALIENTES" Se ha concluido satisfactoriamente.

Número de Registro: R-2011-101-22 del Comité Local de Investigación No. 101.

Elaborado de acuerdo a la opción de Titulación: TESIS.

El residente asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que se haga su impresión definitiva ante el comité que usted preside para que sea nombrado el jurado para su evaluación.

Sin más por el momento y quedando a sus órdenes para cualquier aclaración.

ATENTAMENTE

M.C. CARLOS PÉREZ GUZMÁN.

C.C.P. DR. ALEJANDRO FARIAS ZARAGOZA. COORDINADOR DELEGACIONAL DE PLANEACION Y ENLACE INSTITUCIONAL.

C.C.P INTERESADO

C.C.P. DRA. ANA HORTENSIA LÓPEZ RAMÍREZ. COORDINADORA DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR.



UNIVERSIDAD AUTONOMA  
DE AGUASCALIENTES



Aguascalientes, Aguascalientes, a 24 de Agosto del 2012.

AL: DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR  
COORDINADOR AUXILIAR DE INVESTIGACION EN SALUD.  
DE: DR. CARLOS PEREZ GUZMAN.

Por medio de la presente, le informo que la Residente de la Especialidad de Medicina Familiar del Hospital General de Zona No. 1 "Dr. José Ávila Pardo" de la Delegación Aguascalientes:

CLAUDIA JANETH MONTES ZUÑIGA

Ha concluido satisfactoriamente el trabajo de titulación denominado:

**"NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR COMPARADA CON LA DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN LA DELEGACION AGUASCALIENTES"**

No. De Registro R-2011-101-22

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: TESIS

La Dra. Claudia Janeth Montes Zúñiga asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que se haga su impresión definitiva ante el comité que usted preside para que sea nombrado el jurado para su evaluación.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

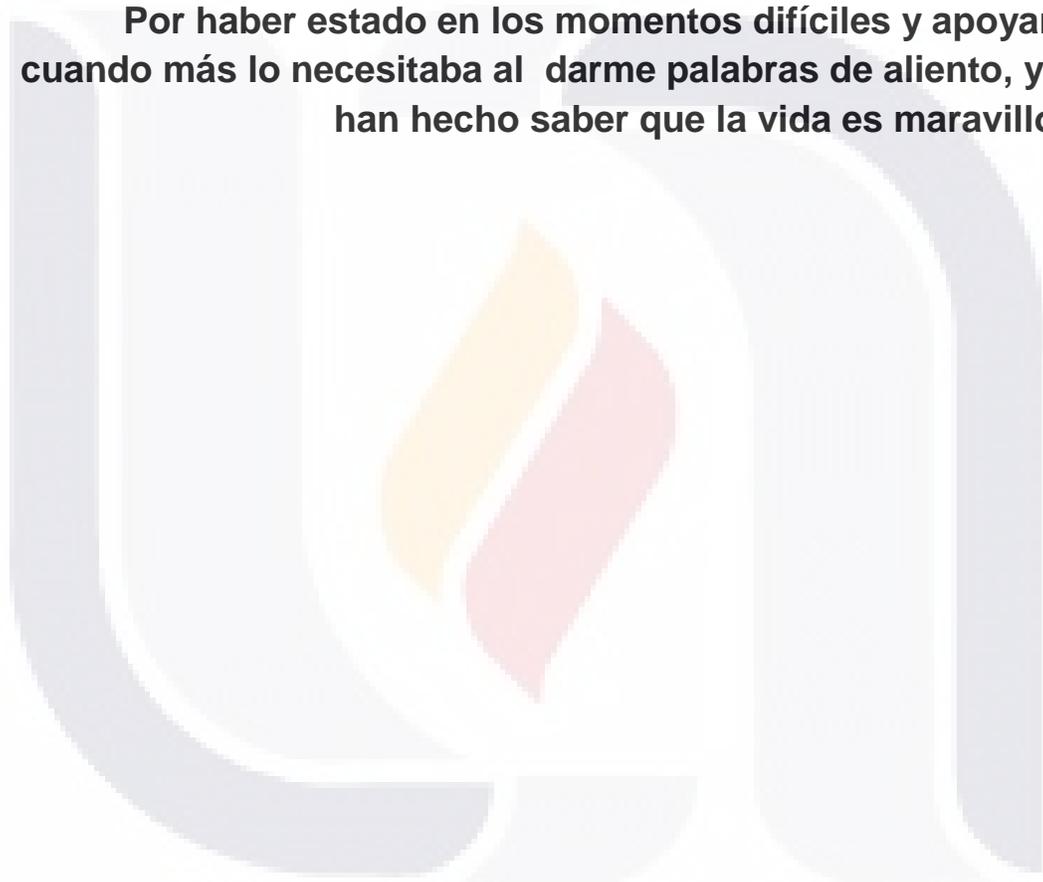
M.C. CARLOS PÉREZ GUZMÁN

C.C.P. DR. ALEJANDRO FARIAS ZARAGOZA. COORDINADOR DELEGACIONAL DE PLANEACION Y ENLACE INSTITUCIONAL.

## DEDICATORIA

**A Armando y Andrea....**

**Por haber estado en los momentos difíciles y apoyarme cuando más lo necesitaba al darme palabras de aliento, y me han hecho saber que la vida es maravillosa.**



## AGRADECIMIENTOS

**Mi gratitud, principalmente está dirigida a Dios por haberme dado la existencia y permitido llegar al final de la carrera.**

**A Armando mi esposo, por su apoyo incondicional, por estar ahí en esos días malos y buenos, ayudándome con mi superación día a día, por estar preocupado siempre por mí, ofreciéndome ese amor tan grande que lo supera todo, y por ese abrazo que significa que todo está bien, a pesar de las circunstancias.**

**A Andrea porque le debo tantísimo tiempo que no pude estar con ella, y esa ausencia tan grande que ella aun no comprende, que sin embargo, al final del día, lo que recibía de ella era una enorme sonrisa y un te amo mami.**

**A mi asesor, Dr. Carlos por depositar confianza en mí, por su tiempo y paciencia, porque sin su ayuda, no lo hubiera logrado.**

## INDICE GENERAL

I. RESUMEN .....	4
II. ABSTRACT .....	6
III. INTRODUCCIÓN .....	8
IV. CAPÍTULOS .....	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS .....	19
3. JUSTIFICACIÓN .....	22
4. MARCO TEÓRICO.....	23
5. HIPÓTESIS .....	27
6. OBJETIVO GENERAL.....	27
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	28
a) TIPO DE DISEÑO .....	28
b) POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	28
c) VARIABLES DE ESTUDIO .....	28
d) CRITERIOS PARA LA SELECCION DE LA POBLACIÓN.....	34
e) TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	35
f) LOGÍSTICA .....	35
g) PLAN DE ANÁLISIS .....	35
h) PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	36
i) ASPECTOS ÉTICOS.....	37
e) CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	38
k) RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	38
V. RESULTADOS .....	40
VI. DISCUSIÓN.....	49
VII. LIMITACIONES.....	53
VIII. RECOMENDACIONES .....	54
IX. CONCLUSIONES .....	55
X. BIBLIOGRFÍA .....	56

**ANEXOS**

ANEXO A: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2011-2012

ANEXO B: LISTA DE COTEJO

ANEXO C: INSTRUMENTO

ANEXO D: CARTA DE CONSENTIMIENTO

ANEXO E: OPERACIONALIZACIÓN



## INDICE DE TABLAS

Tabla I. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio. ....	44
Tabla II. Distribución de las diferentes formas extrapulmonares de los pacientes incluidos en el estudio.....	45
Tabla III. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. ....	46
Tabla IV. Niveles de Hemoglobina glicada (%) de acuerdo a cada grupo de tuberculosis y a la presencia de Diabetes Mellitus.....	47
Tabla V. Distribución de la frecuencia de los pacientes con tuberculosis y Diabetes Mellitus incluidos en el estudio.....	47
Tabla VI. Rangos de niveles de Hemoglobina glicada de acuerdo a cada grupo de tuberculosis y a la presencia de Diabetes Mellitus.....	48

## I. RESUMEN

Desde principios del siglo 20, se ha observado la asociación entre la Diabetes mellitus y la tuberculosis, en la actualidad, la tuberculosis sigue siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se estima que una tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y es responsable de la muerte de 3 millones de personas anualmente.<sup>1,2</sup>

La diabetes mellitus es un factor predisponente importante para la tuberculosis. Estudios recientes han demostrado que 10-30% de los pacientes con tuberculosis tienen diabetes y que los diabéticos tienen 5-10% más de riesgo de padecer tuberculosis pulmonar (TBP) comparados con la Tuberculosis extrapulmonar (TBEx).<sup>3</sup>

La HbA1c es ampliamente aceptada y usada como marcador para evaluar la hiperglicemia crónica, ya que refleja es estado de la glicemia 3 meses previos a la toma de la muestra.<sup>4</sup>

La TB en adultos diabéticos está asociada con un pobre control glucémico (HbA1c >6.5), mayor morbi-mortalidad y con un curso más destructivo de la enfermedad ya que la DM se asocia con una respuesta poco favorable al tratamiento antituberculoso, además de disminuir la eficacia de la respuesta del sistema inmunológico contra el *M. tuberculosis*. Muy pocos estudios han evaluado la hemoglobina glicada en pacientes con TBP y TBEx y menos aún han comparado sus niveles, razón por la que se pretende realizar el presente estudio.<sup>1,5,6,7</sup>

**OBJETIVO:** Comparar los niveles de hemoglobina glicada de pacientes con diagnóstico reciente de TBP con los de TBEx en la delegación Aguascalientes.

**MATERIAL Y METODOS:** Se usó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar en caso de variables continuas de distribución normal. En caso de distribución no normal se usaron mediana y límites. Para la estadística inferencial se hicieron las comparaciones entre las variables categóricas y fueron evaluadas mediante la chi cuadrada.

**RESULTADOS:** el porcentaje de Hb A1c fue similar en los pacientes con TBP y TBEx (6.6±2.1% vs 5.7±1%, respectivamente, p=0.17), al comparar el porcentaje de Hb A1c entre pacientes con TBP y DM 7.8±2.4 y aquellos sin DM 5.3±0.4 encontramos una p=0.01; en los pacientes con TBEX y DM vs TBEx sin DM (7.3±0.8 vs 5.3±0.5) la diferencia también fue estadísticamente significativa p=0.00017.

**CONCLUSIONES:** La hemoglobina glicada en pacientes con tuberculosis pulmonar es similar a la de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, sin embargo el porcentaje de Hb A1c en los pacientes diabéticos y no diabéticos para ambas formas de TB mostró diferencia estadística significativa con  $p < 0.05$ .

**PALABRAS CLAVE:** Hemoglobina glicada, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar.



## II. ABSTRACT

### **Levels of glycated hemoglobin in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis compared with extrapulmonary tuberculosis in Aguascalientes Delegation.**

Since the early 20th century, there has been the association between Diabetes mellitus and tuberculosis today, tuberculosis remains a major source of morbidity and mortality worldwide. One third of the world's population is infected with Mycobacterium tuberculosis and is responsible for the deaths of 3 million people each year.<sup>1,2</sup>

Diabetes mellitus is a major predisposing factor for tuberculosis. Recent studies have shown that 10-30% of TB patients have diabetes and that, have more than 5-10% risk of pulmonary tuberculosis (TBP) compared with TB extrapulmonar (TBEx).<sup>3</sup>

HbA1c is widely accepted and used as a marker to assess chronic hyperglycemia, as is reflected glycemic status 3 months before making the sample.<sup>4</sup>

TB in adults with diabetes is associated with poor glycemc control (HbA1c> 6.5), increased morbidity and mortality and a more destructive course of the disease, thus is associated with an unfavorable response to TB treatment and decreasing the effectiveness of the immune response against M. tuberculosis. Very few studies have evaluated the glycated hemoglobin in patients with TBP and TBEx and even fewer have compared their levels, and therefore to be carried out this study.<sup>1,5,6,7</sup>

**AIM:** To compare glycated hemoglobin levels of patients with newly diagnosed TBP vs TBEx in Aguascalientes Delegation.

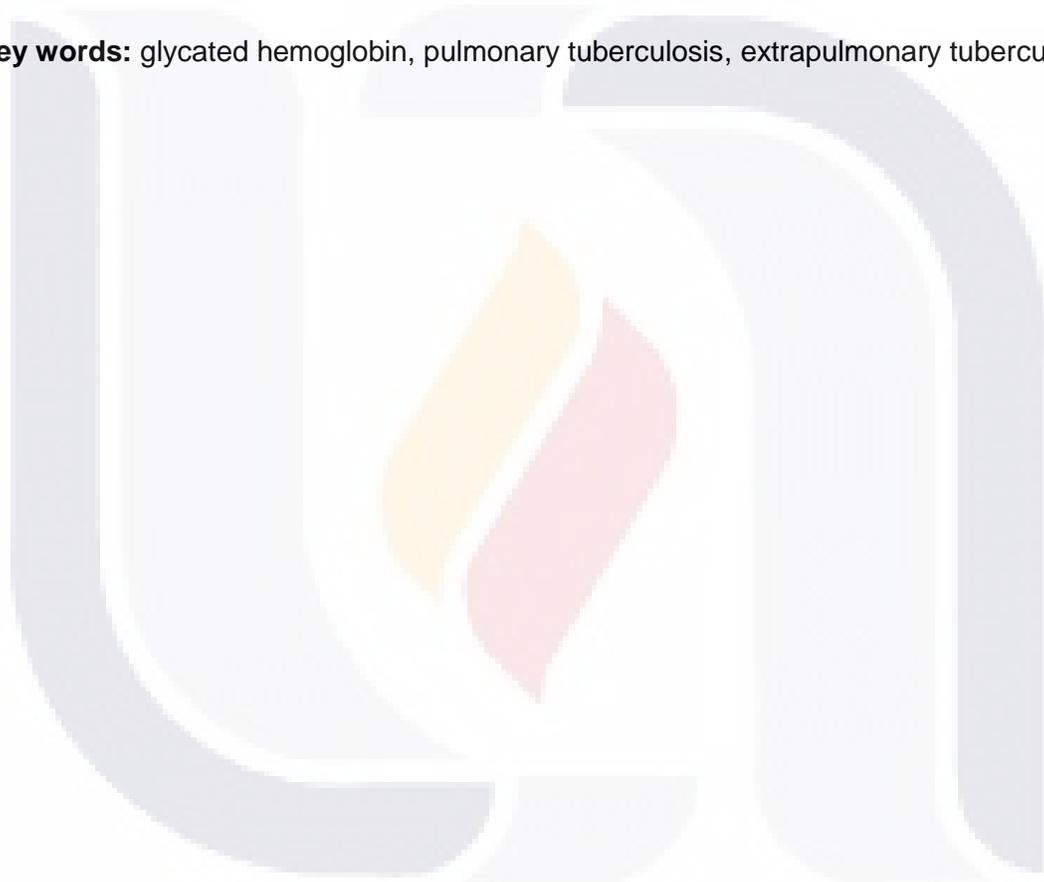
**MATERIAL AND METHODS:** We used descriptive statistics with mean and standard deviation if normally distributed continuous variables. In case of non-normal distribution were used medium and limits. For inferential statistical comparisons were made between categorical variables were evaluated by chi square.

**RESULTS:** The percentage of Hb A1c was similar in patients with TBP and TBEx (6.6±2.1% vs 5.7±1%, respectively, p=0.17); when comparing the percentage of

patients with HbA1c between TBP and DM ( $7.8 \pm 2.4$ ) and those without DM ( $85.3 \pm 0.4$ ) found a  $p = 0.01$ ; in patients with TBEx and DM vs TBEx without DM ( $7.3 \pm 0.8$  vs  $5.3 \pm 0.5$ ) the difference was also statistically significant  $p = 0.00017$ .

**CONCLUSIONS:** The glycated hemoglobin in patients with pulmonary tuberculosis is similar to that of patients with ExTB, however the percentage of HbA1c in diabetic and non diabetic patients for both forms of TB showed a statistically significant difference with  $p < 0.05$ .

**Key words:** glycated hemoglobin, pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis



### III. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las enfermedades bacterianas alrededor del mundo. En el año 2009 más de 9 millones de casos nuevos fueron diagnosticados y 1.7 millones de personas murieron a causa de la enfermedad.<sup>1</sup> Se ha establecido una correlación negativa entre los niveles de hemoglobina glicada y de IFN-gamma y una disminución en la actividad quimiotáctica de los neutrófilos por lo que se reduce la actividad bactericida de los leucocitos especialmente en aquellos pacientes con niveles altos de HbA1c.<sup>8</sup>

En los pacientes diabéticos cuando la glucosa en el plasma está constantemente elevada, hay un incremento en la glicación enzimática de la hemoglobina y esta alteración refleja la historia de la glucosa plasmática de 2 a 3 meses previos ya que los eritrocitos tienen una vida media de 120 días, considerando niveles normales de hemoglobina glicada aquellos menores a 6.5%.<sup>9,10</sup>

A pesar de la publicación de varios estudios sobre factores de riesgo para TBP comparados con la TBEx, pocos han analizado la asociación que podrían tener en cada una de las formas de TB y que quizá podrían alterar la proporción entre cada una de ellas.<sup>5</sup>

Por lo anterior, en este estudio realizaremos la medición y comparación de la HbA1c en los pacientes con reciente diagnóstico de TBP y TBEx.

## IV. CAPÍTULOS

### 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aguascalientes cuenta con una población total de 1'184,966 habitantes, de los cuales 576,638 viven en el Estado, el 48% son hombres y el 52% son mujeres. De esta población, el 32% tiene menos de 15 años, el 63% son de 15 a 64 años y sólo el 5% de habitantes con más de 65 años.<sup>13</sup>

En cuanto a los indicadores socioeconómicos, el grado promedio de escolaridad para la población del Estado es de 9.2 (preparatoria incompleta) ya que aproximadamente el 95% de la población de 6 a 14 años acude a la escuela, contando con un 5% de analfabetismo en mayores de 15 años.<sup>13</sup>

Más del 97% de la población cuenta con alcantarillado y agua potable intradomiciliaria, además de luz eléctrica. La población económicamente activa es del 36% aproximadamente, trabajando en la industria manufacturera y la comercial, que son las dos principales actividades económicas. El 93% de la población es de religión católica.<sup>13</sup>

La tuberculosis (TB) es un problema de salud mundial, se estima que una tercera parte de la población se encuentra infectada con *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>2,3</sup> Desde 1985 se ha visto una disminución en los casos de TB sobre todo en países industrializados, sin embargo, ha habido un incremento en los casos de tuberculosis extrapulmonar (TBEx); atribuyéndose entre otras causas a la existencia de enfermedades asociadas en el paciente principalmente la Diabetes mellitus y el VIH.<sup>5,14</sup>

Desde principios del siglo 20, se ha observado la asociación entre la Diabetes mellitus y la tuberculosis, encontrando controversia sobre la direccionalidad de esta asociación ya que mientras algunos investigadores sugieren que ésta refleja el efecto de la diabetes sobre la tuberculosis, otros han observado que la tuberculosis induce hiperglicemia temporal.<sup>1,8</sup>

La diabetes mellitus es un factor predisponente importante para la tuberculosis. Estudios recientes han demostrado que 10-30% de los pacientes con tuberculosis tienen diabetes y que los diabéticos tienen 5-10% más de riesgo de padecer tuberculosis pulmonar.<sup>3</sup> Además, en pacientes mayores de 35 años se eleva 5 veces el riesgo. Existe una gran preocupación acerca de estas dos enfermedades sobre todo en países de bajos recursos como la India y China, que están experimentando un rápido incremento en la prevalencia de diabetes y una carga muy importante de tuberculosis en el mundo.<sup>5</sup>

En México, la diabetes y la TB son un gran problema de salud pública, notando un incremento del 2% en los casos de diabetes de 1993 al año 2000; además de una tasa estimada de TB de 50 casos por 100,000 habitantes. Se ha observado al igual que en otros países que la incidencia de tuberculosis es significativamente más alta entre individuos diabéticos que en no diabéticos (209.5 vs 30.7 por 100,000 habitantes p menor 0.0001).<sup>12</sup> Según la OMS, al menos el 2.8% de la población mundial padecían diabetes, esta incidencia está incrementando rápidamente y se estima que para el 2030 el número de personas se duplicará, por lo que se espera que también aumente la incidencia de TB.<sup>9</sup>

En los pacientes diabéticos cuando la glucosa en el plasma está constantemente elevada, hay un incremento en la glicación enzimática de la hemoglobina y esta alteración refleja la historia de la glucosa plasmática de 2 a 3 meses previos ya que los eritrocitos tienen una vida media de 120 días, considerando niveles normales de hemoglobina glicada aquellos menores a 6.5%.<sup>9,10</sup>

Se ha establecido una correlación negativa entre los niveles de hemoglobina glicada y de IFN-gamma, además los altos niveles de insulina en pacientes diabéticos han demostrado que disminuyen la inmunidad Th1 y la proporción de células Th1 o Th2 e INF-gamma y que los neutrófilos tienen una disminución en su actividad quimiotáctica por lo que se reduce la actividad bactericida de los leucocitos especialmente en aquellos pacientes con niveles altos de HbA1c.<sup>8</sup> Además, se ha demostrado que en pacientes con diabetes asociada a TB el incremento en la expresión de los receptores CD64 y CD206 es menor en comparación con los pacientes con TB sin diabetes (DM).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

El RAGE (Receptor del producto final de la glucosilación) se encuentra incrementado en pacientes con DM 2 observando una menor expresión en pacientes con TB y menor aún en pacientes con TB y DM.<sup>6</sup>

De esta manera podemos observar que además de la virulencia propia del bacilo tuberculoso, la respuesta inmune del huésped juega un rol muy importante en la presentación clínica y en los últimos resultados de la respuesta de las personas expuestas a este patógeno.<sup>15</sup>

En el 2004 en Orizaba Veracruz, México, se observó que la diabetes podía incrementar la tasa de TB, encontrando un riesgo atribuible del 25%.<sup>12</sup> y que los hispanos, especialmente los mexicanos tienen tasas más altas de ambas enfermedades en comparación con los blancos no hispanos.<sup>16</sup> Un año más tarde, datos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) reportan que el 43.7% de los pacientes hospitalizados por TB padecían diabetes.<sup>16</sup>

Para el año 2007, la incidencia global de tuberculosis fue de 10.5 casos por 100,000 habitantes en el sur de Texas y de 38 por 100.000hab en el noreste de México.<sup>1</sup>

Actualmente los países que ocupan los primeros lugares con alta prevalencia de ambas enfermedades son Bangladesh, Brasil, China, India, Indonesia, Pakistán y la Federación Rusa.<sup>1</sup>

En Nepal en el 2008 Chandrashekhar y cols. encuentran que los pacientes con TBP tienen una proporción significativamente más alta de diabetes que aquellos con TBEx; sin embargo no midieron los niveles de HbA1c ni de glucemia, sino que sólo tomaron en cuenta el registro del antecedente de la diabetes mellitus en el expediente clínico.<sup>3</sup> De la misma manera fue tomado este dato por J. N. Lin y cols. en Taiwán en el 2009, encontrando resultados similares.<sup>5</sup>

En España en el 2011, se reporta que el porcentaje de pacientes con DM y TBEx incrementa progresivamente con la edad, alcanzando hasta el 13.3% en pacientes mayores de 52 años.<sup>14</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En el noreste de México y sur de Texas en el 2011, más de dos terceras partes de los pacientes con diabetes tuvieron hiperglicemia crónica determinada mediante la HbA1c, detectando que la prevalencia de diabetes entre los pacientes con Tb fue de las más altas del mundo: 39% en Texas y 36% en México.<sup>1,11</sup>

En la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos se encuentra establecido el derecho universal a la protección de la salud. En la Nueva Ley del IMSS: Artículo 2 se menciona que la seguridad social tiene por finalidad garantizar el derecho a la salud, la asistencia médica, la protección de los medios de subsistencia y los servicios sociales necesarios para el bienestar individual y colectivo.<sup>18</sup>

El Sistema de Salud en el Estado de Aguascalientes, está constituido por el sector privado y por un sector público que integra dos tipos de instituciones con una inversión del 20.9% del gasto público total en Salud.<sup>13</sup>

- Las de seguridad social, que prestan servicios a sus derechohabientes, entre las cuales se encuentra el IMSS que asegura al 44.8% de la población (530,445 habitantes).
- El Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes, se responsabiliza en forma directa de la atención integral a la población abierta que no pertenece a ningún régimen de seguridad, contando con una cobertura potencial para atención a 408,000 habitantes.

Dentro de las Guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a partir del Programa de Acción Específico de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012, encontramos: GPC Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar 2008<sup>19</sup>

Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997 para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.<sup>20</sup>

Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.<sup>21</sup>

Norma Oficial Mexicana NOM 017-SSA2-1994 para la vigilancia epidemiológica.<sup>22</sup>

Norma Oficial Mexicana NOM 023-SSA2-1994 para el Control, Eliminación y Erradicación de las enfermedades evitables por vacunación.<sup>23</sup>

Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.<sup>24</sup>

Programa de Acción Específico 2007-2012 Tuberculosis de la Secretaría de Salud.<sup>25</sup>

Más de 36 millones de pacientes han sido tratados con éxito por medio de las estrategias implementadas por la OMS desde 1995; sin embargo, a pesar de que se ha predicho una disminución en la incidencia de tuberculosis, el número de casos nuevos continúa en aumento llegando a 10 millones aproximadamente en el 2010.<sup>26</sup> Aunque hay maneras de reducir la susceptibilidad a la infección y una vacuna de alta eficacia para impulsar su prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno para interrumpir su transmisión, siguen siendo los aspectos prioritarios en su control.<sup>26,27</sup>

La carga global de diabetes mellitus también se encuentra en aumento; la convergencia de estas dos epidemias puede incrementar la incidencia de TB especialmente en países de bajos y medianos recursos incrementando en el número de personas con DM y la prevalencia de TB sobre todo en aquellos pacientes con mal control glucémico<sup>2</sup> por lo que ambas enfermedades son un gran problema de salud pública.<sup>27</sup>

La proporción de pacientes con TBP y TBEx, es variable y depende de la existencia de enfermedades asociadas, grupo étnico y país. Diversos estudios han evaluado los factores de riesgo para tuberculosis extrapulmonar comparados con tuberculosis pulmonar, sin embargo pocos han analizado la HbA1c en ambos grupos de pacientes.<sup>5</sup> Ya se encuentra establecido que hay una asociación entre la diabetes y la TB, sin embargo, la introducción de la HbA1c como herramienta diagnóstica y de control de la glucemia tiene poco de haber surgido, por lo que en esta investigación se realizará la comparación de la HbA1c entre pacientes con TBP y TBEx.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

México es un país que se encuentra en vías de desarrollo, donde la TB es prevalente, al igual que la DM. La población de cualquier edad en todo el país, incluyendo aquella que habita en la Delegación Aguascalientes puede ser afectada por tuberculosis tanto pulmonar como extra pulmonar, de la misma manera puede ser afectada por la diabetes mellitus, por lo que el estudio se desea realizar en esta Delegación en el periodo comprendido de julio del año 2011 a junio del año 2012.

La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las enfermedades bacterianas alrededor del mundo. En el año 2009 más de 9 millones de casos nuevos fueron diagnosticados y 1.7 millones de personas murieron a causa de la enfermedad.<sup>1</sup> Se tiene estimado que 285 millones de pacientes tienen diabetes, y que para el 2030 será el doble, lo que constituye una substancial contribución a la carga futura que se espera de tuberculosis debido a la asociación que se ha encontrado de ambas enfermedades.<sup>9,28</sup>

En México la tuberculosis ocupa el lugar 17 como causa de muerte y el primer lugar como enfermedad ocasionada por un solo agente infeccioso. En Aguascalientes en el año 2003, fue el lugar número 17 como causa de muerte en personas de 25 a 34 años. En hombres de la misma edad fue la causa número 11, superando la posición en el país. En el grupo de edad de 45 a 64 años, fue la causa de muerte número 10, muy por encima de su lugar en la República Mexicana.<sup>29</sup>

En Aguascalientes, en el año 2010 se reportaron 123 casos nuevos de tuberculosis, con una relación TBP: TBEx 1.01:1, con un 14.6% de pacientes diabéticos, incrementándose la relación a 1.99:1.43.<sup>29</sup>

Con el creciente número de pacientes con DM en áreas endémicas de TB, la DM tiene un gran impacto en el control de TB en regiones donde ambas enfermedades son prevalentes,<sup>1</sup> ya que la DM se ha asociado a una mala respuesta al tratamiento antituberculoso,<sup>7</sup> lo que aumenta el riesgo de un fracaso al tratamiento o la reactivación de la enfermedad en un futuro,<sup>8</sup> además de incrementar la frecuencia y la severidad de la tuberculosis en estos pacientes, aumentando hasta 8 veces el riesgo de desarrollar TBP.<sup>30,31</sup>

La reducción en la incidencia de TB que se logró en décadas pasadas, se puede invertir en varios meses, lo que requeriría nuevamente de varias décadas para su recuperación, ameritando una gran inversión en recursos humanos, financieros y una carga mayor para las instituciones de salud, afectando aún más la economía de los países en vías de desarrollo.<sup>26</sup>

La virulencia del *M. tuberculosis*, la emergencia de cepas farmacorresistentes, la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente a la infección y la tolerancia del paciente a la enfermedad durante periodos prolongados, pueden transmitir más infecciones por largos periodos de tiempo.<sup>26</sup>

**FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE:** Los factores de riesgo que se han encontrado para el desarrollo de la tuberculosis pulmonar son: el tabaquismo, la diabetes, el uso de esteroides o inmunosupresores y antecedente de TBP.<sup>3,5</sup> La proporción de mujeres y la edad de los pacientes aumentan a lo largo del tiempo y se ha notado un descenso en el número de pacientes vacunados con BCG.<sup>14</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo de TBEx son el género femenino<sup>3,14</sup> no diabético, no fumador, insuficiencia renal crónica terminal, jóvenes, ser de raza negra, infección por VIH y cirrosis hepática.<sup>3,5</sup>

Existe un alto riesgo de padecer TB en personas mayores; la carga bacteriana en el esputo y la duración de la infección en un paciente también son factores de riesgo que pueden incrementar el número de pacientes infectados al igual que el fracaso en el tratamiento y la infección recurrente.<sup>26</sup>

Los fumadores suelen tener el doble de riesgo de TBP, el tabaquismo, desnutrición, la diabetes, individuos portadores de infecciones latentes son una fuente de TB que surgen por la reactivación, ya sea como TBP o TBEx.<sup>26,32</sup>

La falta de adhesión de los pacientes al tratamiento tanto de la tuberculosis como de la diabetes mellitus.<sup>18</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Factores relacionados con el médico y con la Institución: mal control de la diabetes, lo que ocasiona hiperglicemia, un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de la TB.<sup>26</sup>

Cuando los procedimientos de control de la infección no se llevan a cabo de acuerdo a los lineamientos establecidos, hay fallas en las medidas necesarias para evitar la transmisión de la infección en pacientes hospitalizados,<sup>26</sup> la falta de seguimiento y control de los programas, también son factores importantes ya que esto ha favorecido la emergencia de cepas resistentes a los tratamientos convencionales con el consecuente aumento de los casos de pacientes infectados resistentes al tratamiento.<sup>18</sup>

Las crisis financieras pueden interrumpir los servicios de salud, el abasto de medicamentos, la realización de campañas, etc., teniendo un gran impacto sobre la TB ya que periodos breves de transmisión elevada pueden generar una gran cantidad de nuevas infecciones. Puede haber retraso en el diagnóstico cuando los servicios de salud o los costos son inaccesibles.<sup>26</sup>

La diabetes ha sido diagnosticada por décadas por medio de la glucosa en ayuno y con menos frecuencia con una curva de tolerancia oral a la glucosa. La hiperglucemia como marcador bioquímico de diabetes es incuestionable, sin embargo estas dos pruebas no nos brindan un panorama sobre la cronicidad de la hiperglucemia, sino que nos describen los parámetros de la glucemia de un corto tiempo o sólo al momento de la medición, por lo cual en la actualidad, la HbA1c es ampliamente aceptada y usada como marcador para evaluar la hiperglicemia crónica, ya que refleja es estado de la glicemia 3 meses previos a la toma de la muestra.<sup>4,33</sup>

Los estudios que se han realizado sobre la asociación de tuberculosis con la diabetes, han sido basados en la información obtenida de los expedientes clínicos,<sup>3,5</sup> sin embargo hay pocas publicaciones en las cuales se han medido los niveles de HbA1c<sup>1</sup> en los pacientes de reciente diagnóstico de tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar, por lo que podría haber diferencias en estos niveles en ambos tipos de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tuberculosis ya que la mayoría de los estudios consideran únicamente la medición de la glucemia en ayunas.<sup>12</sup>

Ponce de León y cols., publican en el 2004: Tuberculosis y diabetes en el sur de México. Realizado en pacientes con tuberculosis La relación global de la tasa de incidencia fue 6.8 (95% CI 5.7-8.2). El riesgo atribuible de tuberculosis a la diabetes fue de 25%. Se encontraron 13 casos en los que no había diagnóstico previo de diabetes, sin embargo tuvieron hiperglucemia determinada mediante la glucosa en ayuno o la glucosa al azar. Conclusión: la tasa de TB se incrementa 6 veces (95% CI 5.0-7.2) en individuos con diabetes.<sup>12</sup>

Restrepo y cols., en el año 2011 publican el estudio: Evaluación transversal revela alta prevalencia de diabetes en casos de tuberculosis recientemente diagnosticados. Realizado en el sur de Texas y en Matamoros, México; incluyendo 233 pacientes con TB pulmonar confirmada a los cuales se realizó la determinación de HbA1c definiendo hiperglicemia crónica si ésta era mayor de 6.5%, de acuerdo a la American Diabetes Association. Encontraron que más de dos terceras partes de los pacientes con diabetes tuvieron hiperglicemia crónica estimando que los pacientes diabéticos tienen 3 veces más riesgo de desarrollar TB y aquellos entre 35 y 64 años tienen un riesgo 5 veces mayor. La fracción de casos de TB atribuidos a la diabetes fue de 63% en el sur de Texas y de 68% en Matamoros.<sup>1</sup>

## **DESCRIPCION DEL TIPO DE INFORMACION QUE SE ESPERA OBTENER**

Con el presente estudio se espera obtener los niveles de hemoglobina glicada de los pacientes con diagnóstico reciente de TBP y TBEx, para realizar una comparación y poder determinar la implicación que tienen estos niveles en cada una de las formas de tuberculosis.

## **DESCRIPCIÓN DEL USO DE ESTA INFORMACION O POSIBLES RESULTADOS PARA SOLUCIONAR EL PROBLEMA.**

Una vez obtenidos los niveles de HbA1c podremos compararlos entre los pacientes con TBP y TBEx para determinar de manera específica si existe diferencia en la glucemia de ambos grupos, esto es importante, ya que la identificación de factores de riesgo para TB nos ayudarían a extender e implementar las acciones preventivas necesarias para controlar y prevenir la transmisión de la enfermedad.<sup>8</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los niveles de hemoglobina glicada en pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar comparados con los de pacientes con tuberculosis extrapulmonar en la Delegación Aguascalientes?

## 2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Restrepo y cols., en el año 2011. Evaluación transversal revela alta prevalencia de diabetes en casos de tuberculosis recientemente diagnosticados. Objetivo: estimar la contribución de la diabetes mellitus a las tasas de tuberculosis (TB) en comunidades donde ambas enfermedades son prevalentes. Realizaron un estudio prospectivo durante 2 años en el sur de Texas y en Matamoros, México; incluyendo 233 pacientes con TB pulmonar confirmada a los cuales se realizó la determinación de hemoglobina glicada (HbA1c) definiendo hiperglicemia crónica si ésta era mayor de 6.5%, de acuerdo a la American Diabetes Association. Encontraron que la diabetes fue común en ambos lugares y que más de dos terceras partes de los pacientes con diabetes tuvieron hiperglicemia crónica. La prevalencia de diabetes fue significativamente más alta entre los pacientes con TB que en pacientes sin ésta, estimando que los pacientes diabéticos tienen 3 veces más riesgo de desarrollar TB y aquellos entre 35 y 64 años tienen un riesgo 5 veces mayor. La fracción de casos de TB atribuidos a la diabetes fue de 63% en el sur de Texas y de 68% en Matamoros.<sup>1</sup>

J. N.Lin y cols. 2009: Factores de riesgo para tuberculosis Extra pulmonar comparados con tuberculosis pulmonar. Objetivo: analizar y comparar los factores de riesgo para ambas formas de TB. Realizaron un estudio retrospectivo en el sur de Taiwan durante 2 años incluyendo 766 pacientes con diagnóstico de TB. La obtención de los datos fue tomada de los expedientes clínicos. Resultados: 13.3% tuvieron tuberculosis extrapulmonar (TBEx), 86.7% TB pulmonar, el género femenino mostró una predisposición por TBEx ( $p < 0.001$ ). La edad promedio fue menor para TBEx que para tuberculosis pulmonar (TbP) ( $58.8 \pm 18$  vs.  $63.9 \pm 17.3$  años  $p < 0.01$ ); la  $\chi^2$  para la edad muestra que la TBEx disminuye su incidencia por cada década de aumento en la edad del paciente (OR 0.85, 95%CI 0.75-0.95,  $p < 0.01$ ); los pacientes con diabetes tienen predisposición para TbP ( $p < 0.01$ ) al igual que el tabaquismo ( $p < 0.001$ ), pacientes con insuficiencia renal mostraron predisposición por TBEx ( $p < 0.001$ ). La diabetes mellitus (OR 0.41, 95%CI 0.22-0.76  $p < 0.01$ ) fue negativamente asociada con TBEx. Conclusiones: los hallazgos sugieren que la corta edad, el género femenino, no ser diabético, la insuficiencia renal crónica terminal y no ser fumador son factores de riesgo para TBEx en relación con la TbP.<sup>5</sup>

Chandrashekhara y cols. en el año 2008. Comparación de tuberculosis pulmonar y extra pulmonar en un Hospital de Nepal basado en un estudio retrospectivo. Su objetivo fue comparar los factores demográficos, estilo de vida y las características clínicas entre los pacientes con TBP y TBEx. Realizaron un estudio retrospectivo incluyendo a 474 pacientes con diagnóstico confirmado de TB de acuerdo a los criterios de la OMS, obteniendo la información de los expedientes clínicos. Resultados: la proporción hombre-mujer para TBEx fue 1.07 (119/111) y 2.29 (170/74) para TBP ( $p < 0.001$ ); la edad promedio de pacientes con TBEx (29.5 años) fue menor que la de aquellos con TBP (47.5 años) ( $p < 0.001$ ). La proporción de fumadores fue más alta en la TBP (51.7%) comparada con TBEx (23.5%) ( $p < 0.05$ ). Una proporción más alta de pacientes con TBP comparados con TBEx tienen diabetes mellitus (6.6% vs 0.9%) ( $p < 0.001$ ), o tuvo antecedente de tratamiento con inmunosupresores (8.2 vs 1.3) ( $p < 0.001$ ) al igual que el contacto con un caso conocido de TB (11.5% vs 8.3%). El sitio más común de TBEx fueron los nódulos linfáticos (42.6%). El análisis de regresión logística sugiere que la edad joven y el género femenino están asociados con TBEx; la diabetes, uso de inmunosupresores y ser fumador tienen más probabilidades de estar asociados con TBP. Conclusiones: la edad joven y el género femenino pueden ser factores de riesgo independientes para TBEx en Nepal.<sup>3</sup>

Adriana Pérez y cols., en el 2006 publican un análisis de casos y controles titulado Asociación entre tuberculosis y diabetes en la región fronteriza y no fronteriza de Texas con México. La información fue obtenida del consejo de información de salud de Texas de 1999 al 2001. Resultados: los pacientes con TB tienen más probabilidades de ser hombres hispanos mayores de 45 años. El tener atención médica con Medicare o Medicaid (OR 0.57; 95% IC: 0.52-0.62) o seguro privado (OR 0.21; IC 95%: 0.19-0.23) fue asociado con menor riesgo de tener TB en la región no fronteriza de Texas. Los pacientes con TB tienen más probabilidad de provenir de vecindarios de medianos ingresos en toda la región de Texas ( $p < 0.0001$ ) y menor probabilidad de provenir de zonas con escolaridad más alta. Ambas variables tienen una correlación de Spearman 0.81;  $p < 0.0001$ . En cuanto a las comorbilidades, los pacientes con TB tienen 10 veces mayor probabilidad de ser alcohólicos comparados con el grupo control; aquellos con TB de la región fronteriza tuvieron mayor probabilidad de ser diabéticos (OR 1.82; IC 95%: 1.57-2.12), al igual que insuficiencia renal y desnutrición. Conclusiones: la

diabetes es un factor de riesgo para TB, lo que confirma la importancia de desarrollar medidas públicas de salud designadas para el creciente número de pacientes con diabetes en Estados Unidos.<sup>11</sup>

Ponce de León y cols. Tuberculosis y diabetes en el sur de México. Publicado en el 2004. Objetivo: determinar el impacto de la diabetes en las tasas de tuberculosis en una región donde ambas enfermedades son prevalentes. Métodos: estudio prospectivo, de cohorte en pacientes con tuberculosis pulmonar de la jurisdicción sanitaria de Orizaba, Veracruz de marzo de 1995 a marzo del año 2003, la TB se confirmó mediante estudio micobacteriológico y la diabetes mediante el diagnóstico clínico previo, además de la medición de glucemia en ayuno  $\geq 126$ mg/dl o glucosa al azar  $\geq 200$ mg/dl. Se compararon con los resultados obtenidos en la ENSA 2000. Resultados: 581 pacientes con TBP confirmada cumplieron con los criterios de inclusión. El 29.6% (172) tuvieron diagnóstico previo de diabetes, 2.7% fueron HIV positivos. De acuerdo a la ENSA 2000 la prevalencia estimada de diabetes ajustada por sexo para población adulta fue de 5.3% (95% CI: 4.1-6.5). La tasa de incidencia de TB fue significativamente más alta entre individuos diabéticos (209.5 vs 30.7 por 100,000 personas/año.  $P < 0.0001$ ). La relación global de las tasas de incidencia fue 6.8 (95% CI 5.7-8.2). El riesgo atribuible: la proporción de tuberculosis atribuible a la diabetes fue de 25%. Se encontraron 13 casos en los que no había diagnóstico previo de diabetes y tuvieron hiperglucemia. Conclusión: la tasa de TB se incrementa 6 veces (95% CI 5.0-7.2) en individuos con diabetes.<sup>12</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se realizó con la finalidad de conocer en la población de la Delegación Aguascalientes, cuáles son los niveles de HbA1c en pacientes con diagnóstico reciente de TBP y TBEx ya que debido a que hay poca información en la literatura acerca de la comparación de este parámetro en ambos tipos de TB, lo cual es de suma importancia conocer para prevenir y evitar complicaciones, ya que son dos enfermedades con alta prevalencia a nivel mundial.<sup>5</sup>



## 4. MARCO TEÓRICO

La hemoglobina glicada (HbA1c) es una heteroproteína sanguínea que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4, se forma de modo no enzimático en el grupo amino del extremo N de la cadena B de la hemoglobina mediante una reacción de dos pasos: la primera es rápida y produce una aldimina lábil o base de Schiff; a continuación la aldimina experimenta lentamente una reorganización convirtiéndose en una cetoamina más estable, dando lugar a la hemoglobina glicada. La mayoría de las pruebas de HbA1c miden la cetoamina estable y no el producto más lábil que es más propenso a estar influenciado por la dieta ingerida recientemente.<sup>34</sup>

La glicación de la hemoglobina depende tanto de la concentración sanguínea de la glucosa, como de la longevidad de los hematíes, que tienen una vida media de 120 días aproximadamente; de esta manera, como la frecuencia de la formación de HbA1c es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la sangre, el nivel de HbA1c es un índice de las concentraciones de la glucemia durante un periodo amplio de tiempo (6 a 8 sem).<sup>33,35</sup>

La American Diabetes Association (ADA) considera en sus guías de práctica clínica que la hemoglobina glicada es una herramienta útil para el diagnóstico de la diabetes ya que no se ve modificada por eventos agudos como el estrés, dieta o ejercicio y puede ser medida en cualquier momento independientemente de si el paciente se encuentra en ayuno o no.<sup>4</sup>

La asociación entre la diabetes mellitus y la tuberculosis se ha reconocido desde hace varios siglos, desarrollándose más comúnmente en pacientes diabéticos con mal control glucémico.<sup>27</sup>

En la actualidad, la tuberculosis sigue siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se estima que una tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y es responsable de la muerte de 3 millones de personas anualmente.<sup>2,15</sup>

La ruta de entrada de este bacilo al cuerpo es a través del tracto respiratorio, donde el epitelio bronquial es altamente resistente a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo el bacilo es citotóxico para los alveolos tipo II.<sup>15</sup>

Una vez que éste llega a los pulmones, tiene 4 destinos potenciales.<sup>15</sup>

1. La respuesta inmune del huésped puede eliminar efectivamente al bacilo, por lo cual el paciente no desarrollará la infección.
2. Puede crecer y multiplicarse desarrollando inmediatamente la infección conocida como tuberculosis primaria o Tb activa.
3. El bacilo puede permanecer latente y no causar la enfermedad, lo que se conoce como infección latente, manifestada sólo por una prueba positiva a la tuberculina en piel (PPD).
4. El bacilo latente, eventualmente puede comenzar a crecer causando la infección clínica conocida como reactivación de la tuberculosis.

Los contactos de pacientes con TB están predispuestos en mayor grado a desarrollar tuberculosis latente (TBL) o TB activa comparados con contactos casuales y la probabilidad es mayor si el paciente cuenta con baciloscopía positiva. En aquellos con TB latente, la progresión a TB puede ser facilitada por comorbilidades tales como diabetes mellitus, SIDA/VIH, desnutrición, o silicosis entre otras.<sup>36</sup> El tabaquismo, el uso de inmunosupresores e historia previa de Tb han sido asociados con el desarrollo de TBP.<sup>3,5</sup>

Después de la infección primaria, la TB se puede reactivar en cualquier parte del cuerpo como TBP o TBEx.<sup>3</sup>

La TBEx es más común en jóvenes menores de 25 años y en mujeres, afectando principalmente nódulos linfáticos, peritoneo/intestino, huesos y articulaciones; con menor frecuencia TB miliar, meníngea, cerebral, en piel, tracto genitourinario, laringe, pericardio, senos, tiroides, glándulas salivales y tejidos blandos.<sup>3,5</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

A mayor edad, la reactivación es más común en los pulmones, asociado a factores como estilo de vida (fumadores) o comorbilidades que pueden predisponer a la reactivación como el enfisema y la bronquitis.<sup>3,14</sup> El daño en la microvasculatura y el incremento en el tamaño alveolar causados por el envejecimiento y/o la DM pueden ser responsables el incremento en la relación ventilación/perfusión ( $V'/Q'$ ), con el consecuente aumento en la presión arterial de oxígeno, que en condiciones normales se observa en las regiones apicales del pulmón, lo que puede ocasionar que el *Mycobacterium tuberculosis* se desarrolle en las regiones bajas,<sup>38</sup> ocasionando imágenes radiológicas atípicas.<sup>39</sup>

La TB en adultos diabéticos está asociada con un pobre control glucémico, mayor morbi-mortalidad y con un curso más destructivo de la enfermedad ya que la DM se asocia con una respuesta poco favorable al tratamiento antituberculoso, disminuyendo los niveles de concentración de los fármacos en sangre como la rifampicina en pacientes con ambas enfermedades.<sup>7,40</sup>

La diabetes tipo 1 y 2 son un factor de riesgo importante para el desarrollo de la tuberculosis pulmonar<sup>5,41,42,46</sup> y su reactivación,<sup>31</sup> también se ha relacionado con una mala respuesta inmunológica por parte del huésped ya que los pacientes diabéticos tienen una alteración en su sistema inmune, específicamente un estado de inflamación crónica en el cual las citoquinas y quimiocinas están alteradas.<sup>40</sup>

La endocitosis del *Mycobacterium tuberculosis* involucra diferentes receptores en la célula fagocítica los cuales están vinculados a la opsonización y el reconocimiento de las opsoninas en la superficie del bacilo. Los receptores CD64 median la fagocitosis por medio de los macrófagos del microorganismo opsonizado por la IgG, un paso esencial en el mecanismo de defensa del huésped. El CD64 se expresa en la membrana de los monocitos, macrófagos y neutrófilos y se ha demostrado que en pacientes con diabetes asociada a TB el incremento en la expresión de este receptor es menor en comparación con los pacientes con TB sin DM. Ocurre el mismo resultado con el receptor CD 206<sup>6</sup> y con los niveles de IL-12 e interferón gamma.<sup>30,43</sup>

El receptor CD206 reconoce la manosa y la fucosa glucoconjugadas y ha sido clasificado como el receptor del producto final de esta glicosilación (RAGE) que se encuentra presente normalmente en niveles muy bajos; sin embargo, cuando se incrementa ya sea en los vasos sanguíneos, músculo liso o en la superficie de los macrófagos de pacientes diabéticos, incrementa la producción de VCAM 1 y de IL-6.<sup>6</sup> El receptor CD206 es un mediador importante en la fagocitosis de los patógenos intracelulares, reconoce los residuos de manosa y de fucosa del *Mycobacterium tuberculosis* y los internaliza, por lo que se ha encontrado mayor expresión de este receptor en pacientes con TB activa; sin embargo en pacientes con DM y TBP este receptor tiende a disminuir. Estudios previos reportan que el CD206 regula su expresión de acuerdo a la concentración de los niveles de glucosa, teniendo una expresión más baja en presencia de hiperglucemia. Los pacientes con DM infectados con *M. tuberculosis* no expresan suficiente cantidad de CD206 como el paciente con TBP lo hace, lo que explica en parte el hecho de que la diabetes asociada con la infección disminuye la expresión de receptores o los satura, lo que probablemente altera la función de las células de adherencia en la eliminación o control de la infección. También se ha observado un incremento en el receptor del producto final de la glicosilación (RAGE) en diabéticos controlados probablemente por la alteración en el metabolismo de estos pacientes, lo cual causa una alteración intracelular que puede incrementar la respuesta inflamatoria, jugando un papel muy importante en la alta mortalidad observada en pacientes diabéticos con infecciones severas.<sup>6</sup>

Es posible que en lugares con alta prevalencia de diabetes, el impacto de esta epidemia en la tuberculosis sea más grande incluso que el VIH<sup>44</sup> ya que se estima que para el año 2030 el número de personas con DM 2 aumentará al doble con respecto al año 2000.<sup>45</sup>

## 5. HIPÓTESIS

H<sub>0</sub> Los niveles de hemoglobina glicada en pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar no son más altos comparados con los de tuberculosis extrapulmonar.

H<sub>A</sub> Los niveles de hemoglobina glicada en pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar son más altos comparados con los de tuberculosis extrapulmonar.

## 6. OBJETIVO GENERAL

Comparar los niveles de hemoglobina glicada de pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar con los de tuberculosis extrapulmonar en la delegación Aguascalientes.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- a) Determinar los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.
- b) Caracterizar a la población en estudio
- c) Identificar los factores de riesgo en los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.
- d) Determinar el número de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) TIPO DE DISEÑO

Prospectivo, transversal, comparativo, observacional

### b) POBLACIÓN DE ESTUDIO

UNIVERSO: Todos los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar de la Delegación Aguascalientes.

UNIDAD DE OBSERVACION: niveles de hemoglobina glicada en pacientes con tuberculosis pulmonar y en pacientes con tuberculosis extrapulmonar de diagnóstico reciente.

POBLACION BLANCO: pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar de la Delegación Aguascalientes.

UNIDAD DE ANALISIS: niveles de hemoglobina glicada en pacientes con tuberculosis pulmonar y en pacientes con tuberculosis extrapulmonar de diagnóstico reciente.

### c) VARIABLES DE ESTUDIO

#### 1. Edad

- a. Definición conceptual: edad de un individuo expresada como el período de tiempo transcurrido desde su nacimiento en años.
- b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente su edad y se verificará mediante alguna identificación oficial al momento de ingresar al estudio.
- c. Unidad de medición: años
- d. Escala de medición: variable de escala numérica discreta

2. Género
- a. Definición conceptual: clasificación del sexo de una persona que puede ser femenino o masculino.
  - b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente de qué género es y se verificará mediante una identificación oficial
  - c. Unidad de medición: femenino o masculino
  - d. Escala de medición: categórica dicotómica
3. Estado civil
- a. Definición conceptual: condición particular que caracteriza a una persona en lo que hace a sus vínculos personales con personas del mismo u otro sexo.
  - b. Definición operacional: se preguntará al paciente su condición civil al momento del ingresar al estudio.
  - c. Unidad de medición: soltero, casado, unión libre, divorciado, otro.
  - d. Escala de medición: nominal
4. Ocupación
- a. Definición conceptual: empleo, oficio, trabajo que impide emplear el tiempo en otra cosa.
  - b. Definición operacional: se preguntará al paciente mediante la lista de cotejo a qué se dedica.
  - c. Unidad de medición: hogar, empleado/obrero, campesino, ganadero, otro.
  - d. Escala de medición: nominal
5. Escolaridad
- a. Definición conceptual: duración de los estudios en un centro docente.
  - b. Definición operacional: se preguntará al paciente mediante la lista de cotejo, hasta qué grado de estudios cursó.
  - c. Unidad de medición: analfabeta, primaria incompleta, primaria completa, secundaria, preparatoria, profesional
  - d. Escala de medición: nominal

6. Religión
- Definición conceptual: concepto de creencias o dogmas acerca de la divinidad.
  - Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente la religión que profesa.
  - Unidad de medición: católico u otra en cuyo caso se anotará en el espacio correspondiente.
  - escala de medición: nominal
7. Número de personas con las que vive
- Definición conceptual: número de personas que habitan en la misma casa.
  - Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente que refiera el número de personas que habitan con él en la casa.
  - Unidad de medición: 1, 2, 3, 4.....
  - escala de medición: ordinal
8. Antecedente de tuberculosis
- Definición conceptual: enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopía, cultivo o histopatología.<sup>42</sup>
  - Definición operacional: Mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si anteriormente fue diagnosticado con tuberculosis, el tipo de tuberculosis y la fecha en la que se realizó el diagnóstico.
  - Unidad de medición: sí/no,
  - Escala de medición: nominal dicotómica
9. Antecedente de tratamiento antituberculoso
- Definición conceptual: paciente que ha recibido previamente el tratamiento primario acordado que comprende la administración de 4 fármacos en 60 dosis durante la fase intensiva y 2 fármacos en 45 dosis durante la fase de sostén.
  - Definición operacional: en caso de que el paciente haya tenido el antecedente de Tb, se le preguntará si recibió tratamiento antituberculoso y si completó las 2 fases del tratamiento.
  - Unidad de medición: sí/no
  - Escala de medición: nominal dicotómica

10. Contacto con persona infectada con *M. tuberculosis*

- a. Definición conceptual: persona que ha estado en relación directa con una persona enferma de tuberculosis bacilífera.
- b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se le preguntará al paciente si tuvo contacto con algún familiar o amigo cercano diagnosticado con Tb.
- c. Unidad de medición: sí/no
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

11. Aplicación de vacuna BCG

- a. Definición conceptual: persona a quien se le ha aplicado la vacuna BCG y presenta una cicatriz atribuible a la vacuna en el sitio de inoculación.
- b. Definición operacional: se preguntará al paciente mediante la lista de cotejo si fue vacunado con BCG y se verificará la presencia de la cicatriz post-vacunación.
- c. Unidad de medición: sí/no
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

12. Ingesta de leche o queso no pasteurizados

- a. Definición conceptual: leche o quesos que no han sido tratados con calor para destruir las bacterias patógenas.
- b. Definición operacional: se preguntará al paciente si previamente ha ingerido leche no hervida o no pasteurizada al igual que quesos
- c. Unidad de medición: sí/no
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

13. Reactor al PPD

- a. Definición conceptual: persona que presenta una induración intradérmica de 10 mm o más a las 72 hrs en el sitio de la aplicación de 2 UT de PPD RT 23.
- b. Definición operacional: Se le preguntará al paciente mediante la lista de cotejo si se ha realizado la prueba de PPD, si fue positiva y en qué fecha
- c. Unidad de medición: sí, no,
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

14. Diabetes mellitus

- a. Definición conceptual: DM trastorno complejo del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas que es básicamente secundario a una deficiencia o ausencia total de secreción de insulina por las células beta pancreáticas o a la resistencia a la insulina. Las distintas formas de diabetes se han organizado en categorías desarrolladas por el Comité de Expertos en el diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus de la American Diabetes Association: Diabetes mellitus tipo 1, DM 2 y DM gestacional.
- b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si tiene diagnóstico de diabetes mellitus y en qué fecha se le diagnosticó.
- c. Unidad de medición: sí, no
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

15. Tratamiento para la diabetes mellitus previo al diagnóstico de Tb

- a. Definición conceptual: grupo de fármacos o sustancias que se utilizan para el control de la hiperglucemia en la diabetes mellitus.
- b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si toma hipoglucemiantes orales o se aplica insulina desde antes que se le diera el diagnóstico de Tb.
- c. Unidad de medición: sí, no.
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

16. Nivel de hemoglobina glicada

- a. Definición conceptual: La hemoglobina glicada (HbA1c) es una heteroproteína sanguínea que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4, se forma de modo no enzimático.
- b. Definición operacional: la muestra sanguínea será procesada en el laboratorio del HGZ No. 1 o en el Laboratorio estatal y posteriormente se recogerá el resultado para verificar el nivel de HbA1c.
- c. Unidad de medición: porcentaje
- d. Escala de medición: numérica continua

17. Hipertensión arterial sistémica

- a. Definición conceptual: enfermedad común, a menudo asintomática, caracterizada por un aumento de la presión arterial que excede persistentemente los 140/90mm/Hg.
- b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si tiene diagnóstico de HAS y la fecha en que fue diagnosticado.
- c. Unidad de medición: sí/no
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

18. Tratamiento antihipertensivo previo al diagnóstico de TB

- a. Definición conceptual: grupo de diversos fármacos utilizados para disminuir la presión arterial, utilizados antes de iniciar fármacos anti-tuberculosos.
- b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si toma medicamentos anti-hipertensivos desde antes del diagnóstico de TB, en caso de responder que sí, se anotará el nombre del medicamento o medicamentos que ingiere.
- c. Unidad de medición: sí/no
- d. Escala de medición: nominal dicotómica

19. Enfermedades crónicas

- a. Definición conceptual: enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta.
- b. Definición operacional: se preguntará al paciente qué enfermedades padece al momento de ingresar al estudio y se anotarán aquellas que sean crónicas.
- c. Unidad de medición: sí/no
- d. escala de medición: nominal dicotómica

20. Tabaquismo

- a. Definición conceptual: adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo.
- b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente por la cantidad, tiempo y frecuencia en el consumo de cigarrillos.

c. Unidad de medición: número de cigarrillos

d. escala de medición: numérica discreta

21. Alcoholismo

a. Definición conceptual: ingestión diaria de alcohol superior a 50gr en la mujer y 70 gr en el hombre.

b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se le preguntará al paciente si ingiere bebidas alcohólicas y con qué frecuencia.

c. Unidad de medición: sí/no

d. escala de medición: nominal dicotómica

22. Drogadicción

a. Definición conceptual: estado de intoxicación que puede ser periódica o crónica causado por el uso reiterado de una droga.

b. Definición operacional: mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si alguna vez ha utilizado algún tipo de droga y a través de que vía.

c. Unidad de medición: sí/no

d. escala de medición: nominal dicotómica

**d) CRITERIOS PARA LA SELECCION DE LA POBLACIÓN**

- INCLUSION:

Todos los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

- EXCLUSION

Aquellos pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar que no pertenezcan a la Delegación Aguascalientes

Se eliminarán aquellos pacientes que no acepten participar en el estudio y que no firmen la carta de consentimiento informado

- ELIMINACION

No habrá criterios de eliminación

## **e) TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No fue necesario hacer cálculos estadísticos, ni definir el tamaño de la muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en el periodo comprendido de julio del 2011 a junio del 2012 de la Delegación Aguascalientes.

## **f) LOGÍSTICA**

Se creó un cronograma de actividades (Anexo A) para llevar a cabo cada uno de los pasos en esta investigación; así mismo, todo el proceso fue supervisado estrechamente por el asesor.

Se acudió al departamento de epidemiología del HGZ no. 1 de la delegación Aguascalientes y al departamento de tuberculosis de la Jurisdicción No. 1 del Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes con el fin de buscar el registro de los pacientes con reciente diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y pulmonar confirmado por medio de baciloscopía; se solicitó el domicilio y teléfono de los pacientes para acudir con ellos y explicarles la razón de quererlos incluirlos al estudio, se les dio a firmar la carta de consentimiento informado, que en caso de aceptar participar en el estudio debieron de firmarla. Se les realizaron las preguntas de la lista de cotejo sólo a aquellos pacientes que hubieran firmado la carta. Posteriormente se solicitó la hemoglobina glicada previo al tratamiento antituberculoso. De esta manera se inició la recolección de la información necesaria para la elaboración de este proyecto.

## **g) PLAN DE ANÁLISIS**

Se usó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar en caso de variables continuas de distribución normal. En caso de distribución no normal se usaron mediana y límites.

Para la estadística inferencial se hicieron las comparaciones entre las variables categóricas evaluadas mediante la chi cuadrada y/o la prueba exacta de Fisher, para las variables numéricas continuas las pruebas *t* de Student o *U* de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución bajo la curva.

La significancia estadística se consideró a un nivel de  $p < 0.05$  bimarginal. Los datos en el texto y tablas fueron expresadas con promedio  $\pm$  error estándar.

En caso de que al realizar el análisis estadístico la significancia estadística no logre rechazar la hipótesis nula, se calculará el poder de nuestro estudio, y en caso de ser menor a 80%, aumentaremos la muestra hasta obtener un poder adecuado. Sin embargo consideramos que la magnitud del valor delta sea suficiente para obtener diferencia estadística entre los 2 grupos con los pacientes que se incluirán en el periodo establecido en el estudio.

## **h) PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Para iniciar con la recolección de la información se utilizó una lista de cotejo, la cual contiene 45 ítems (Anexo B). Todas las preguntas contenidas en esta lista fueron explicadas por el investigador hacia el paciente de manera clara para que éste pudiera responder luego de haber firmado la carta de consentimiento informado. Posteriormente a la toma de la muestra sanguínea para la realización de la HbA1c en el paciente, se recabaron los resultados a lo largo de un año para su análisis posterior.

**INSTRUMENTO:**<sup>34</sup> El porcentaje de HbA1c es una prueba derivada que se calcula a partir de las determinaciones cuantitativas de hemoglobina y HbA1c, que se realiza utilizando el VITROS Chemistry Products d%A1c Reagent Kit conjuntamente con el VITROS Chemistry Products calibrator 1 en los analizadores VITROS 5,1 FS de Bioquímica y el VITROS 5600 Integrated System. El cual es el método más confiable para la medición de la HbA1c ya que es determinada por medio de cromatografía líquida de alta resolución.

Los calibradores, los controles y las muestras de sangre total hemolizada se mezclan con el reactivo 1 que contiene anticuerpo anti-HbA1c para formar un complejo antígeno-anticuerpo soluble. El anticuerpo Anti-HbA1c no unido reacciona con el polihapteno (hexapéptido-glucano, reactivo 2 de A1c) para formar un complejo inmunitario anticuerpo-polihapteno insoluble que se mide turbidimétricamente a 340nm. Una vez que se ha realizado una calibración para cada uno de los reactivos, puede determinarse la concentración de HbA1c en cada muestra usando la curva de calibración y la absorbancia medida obtenida en el análisis de la muestra hemolizada. El aparato reporta el resultado como % A1c en unidades NGSP, un método utilizado para estandarizar las pruebas de HbA1c utilizado en el estudio DCCT. Los parámetros de calibración son valorados automáticamente por el analizador. Los valores asignados para el VITROS Chemistry Products Calibrator Kit 18 y el VITROS Chemistry Products FS Calibrator Kit 1 para %A1c pueden rastrearse al método de referencia de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). El resultado obtenido se calcula a partir de los resultados cuantitativos individuales para Hb y HbA1c. Los resultados NGSP se calculan a partir de las unidades de HbA1c (mmol/mol) de la IFCC utilizando la ecuación maestra.

$$\text{Unidades NGSP, \%HbA1c} = (\text{IFCC} \times 0.0915) + 2.15$$

Para la obtención de los datos requeridos del paciente, se usó una lista de cotejo. La cual incluye la ficha de identificación del paciente, antecedentes personales patológicos y factores de riesgo.

En el laboratorio estatal del ISEA el método utilizado para medir la concentración de HbA1c en muestras de sangre total, utiliza los principios de la cromatografía líquida de alta resolución para la separación y determinación del porcentaje de HbA1c mediante el sistema VARIANT II (BIO-RAD). (Anexo C)

## **i) ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, vigente en nuestro país, el

presente trabajo se realizó conforme al Título segundo, capítulo 1, artículo 17 categoría “I” que dice: “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio(en este caso la toma de muestra sanguínea para medir la hemoglobina glicada no modifica ni altera ninguna variable), entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, lo cual no provoca ningún daño. Así mismo, la investigación no viola ninguna recomendación y está de acuerdo con éstas para guiar a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos contenida en la declaración de Helsinki, enmendada en la 41° Asamblea Médica Mundial en Hong Kong en Septiembre de 1989 y Edimburgo, Escocia, Octubre 2000 y la nota de Clarificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002.

#### **e) CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para poder participar en el estudio, los pacientes firmaron la carta de consentimiento informado donde se les explicó el motivo y las consecuencias de su participación (Anexo D).

#### **k) RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

##### **RECURSOS HUMANOS**

Investigador principal

Asesor teórico-metodológico

##### **RECURSOS TECNOLOGICOS**

Computadora personal

Impresora

Conexión a internet

Programas de software (word, power point, programas estadísticos)

## **RECURSOS MATERIALES**

Fotocopias

Equipo de oficina

Cartuchos de tinta para computadora

Impresora

Hojas para impresión

Lápices, plumas

## **PRESUPUESTO**

El procesamiento de la muestra sanguínea de los pacientes incluidos en el estudio para la determinación de la hemoglobina glicada fue realizada por el laboratorio de la institución de salud a la que perteneció el paciente, ya sea el ISEA o el IMSS.

Todos los demás recursos necesarios para la realización de esta investigación fueron autofinanciados por el investigador principal.

## V. RESULTADOS

### Todos los pacientes

Se incluyó un total de 30 pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis caso nuevo durante el periodo de estudio. Un caso fue excluido debido a que no aceptó participar en el estudio; dejando una muestra final de 29 casos. La edad promedio del total de los pacientes incluidos fue de  $50.1 \pm 17.8$  años. Con respecto a la frecuencia del género en todos los pacientes incluidos, la distribución no fue diferente (48% hombres y mujeres 52%) con una relación hombre:mujer de 1:0.9. Del total de casos, 16 (55%) fueron portadores de tuberculosis pulmonar (TBP) y 13 (44%) de tuberculosis extrapulmonar (TBEx). Tabla I.

Con respecto al estado civil, el más frecuente fue el de casado con 19 (65%) pacientes, seguido de la unión libre en 9 (31%) y soltero un caso (4%).

La ocupación más frecuente fue la de empleados diversos con 14 (48%), seguido de las ocupaciones propias del hogar 12 (42%), campesinos 1 (3%), y otros 2 (7%).

En lo que se refiere al nivel escolar, la primaria completa 12 (42%) fue el más frecuente, seguido de aquellos con primaria incompleta 8 (28%) y secundaria 6 (21%). En cuanto a la religión, prácticamente todos (96%) los pacientes pertenecen a la religión católica.

Dentro de la población estudiada, ningún caso tuvo el antecedente de haber padecido previamente tuberculosis, es decir recaída, ya que el 100% fueron casos nuevos en ambas formas clínicas de tuberculosis.

La forma extrapulmonar más frecuente fue la ganglionar en 4 casos (30%), seguido de la intestinal y pleural en 3 pacientes (23%) respectivamente, las demás formas fueron menos frecuentes. Tabla II.

El antecedente de inmunización con BCG (bacilo Calmette-Guerin) fue positivo en 19 (65%) casos, de los cuales 18 de ellos con cicatriz.

Dentro de nuestro grupo estudiado, 4(14%) pacientes refieren haber consumido leche y queso no pasteurizados.

En nuestro grupo estudiado, a ningún paciente se le practicó intradermorreacción (PPD).

Dentro del grupo total de casos estudiados, 11 (38%) pacientes eran portadores de Diabetes mellitus y todos ellos recibían algún tratamiento previamente, entre los medicamentos que utilizaron, 5 pacientes (45%) la insulina y la combinación glibenclamida-metformina en 5 (45%) pacientes mas, mientras que la glibenclamida únicamente en 1 sólo paciente (10%). El promedio de duración de la Diabetes mellitus en los pacientes fue de  $15.6 \pm 5.2$  años.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) se presentó en únicamente 3 (10%) casos, el promedio de duración de la HAS previo al diagnóstico de la TB fue de  $19.3 \pm 2.1$  años, todos ya recibían algún tratamiento para esta enfermedad. Con respecto a otras comorbilidades, un caso tenía diagnóstico de AR (3%), un caso de IRC (3%), y otro (3%) de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Con respecto al habito tabáquico, 5 (17%) tenían el antecedente, 3 con tabaquismo activo al momento del diagnostico de TB y 2 ya no tenían este hábito. La ingesta de alcohol fue referida por 2 pacientes (7%). Tabla III.

### **Hemoglobina glicada**

El promedio del nivel de Hb A1c en todos los pacientes incluidos fue de  $6.2 \pm 1.7\%$ . Al comparar los niveles entre los pacientes con formas pulmonares y con formas extrapulmonares no observamos diferencia estadísticamente significativa ( $6.6 \pm 2.1\%$  vs  $5.7 \pm 1\%$ , respectivamente,  $p=0.17$ ).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Cuando comparamos los niveles de HbA1c únicamente de los pacientes con DM entre formas pulmonares y extrapulmonares ( $7.8 \pm 2.4\%$  vs  $7.3 \pm 0.8\%$ ) no observamos diferencia estadística ( $p=0.74$ ). Situación similar sucedió al comparar los niveles entre ambos grupos de los pacientes sin DM ( $5.3 \pm 0.4\%$  vs  $5.3 \pm 0.5\%$ , respectivamente,  $p=1$ ). Sin embargo, cuando comparamos los niveles de HbA1c entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos en cada grupo de TB, encontramos diferencias estadísticamente significativas, siendo los niveles más altos en los diabéticos de cada forma pulmonar. Tabla IV, tabla VI.

### **Comparación entre formas pulmonares y extrapulmonares**

Del total de la muestra obtenida, 16 (55%) pacientes tuvieron TBP y 13 (44%) tuvieron TBEx. En pacientes con TBP el promedio de edad fue de  $54.9 \pm 17.5$  y en aquellos con TBEx de  $44.3 \pm 17$  sin encontrar diferencia en ambos grupos.

La relación hombre:mujer en pacientes con TBP fue de 0.7:1 y para la TBEx una relación de 1:0.8 sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En la comparación del estado civil de los pacientes con TBP y TBEx encontramos que la frecuencia de cada situación civil no fue diferente. Tabla I.

En cuanto a la ocupación, aunque en el grupo pulmonar lo más frecuente fueron las relacionadas al hogar y en el grupo extrapulmonar lo más frecuente fueron los empleados, no se encontró diferencia estadística entre ambos grupos con relación a las diversas ocupaciones. En relación a la escolaridad, lo más frecuente en ambos grupos fue la primaria completa, con similar distribución en los demás niveles académicos, sin encontrar diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos. De la misma forma sin diferencia en cuanto a la religión entre los grupos, predominando la católica. Tabla I.

El antecedente de aplicación de BCG se registró en 10 (63%) pacientes con TBP mientras que en pacientes con TBEx se registró aplicación de la vacuna en 9 (70%), lo

que no mostró diferencias entre los grupos.

El antecedente de ingesta de leche y queso no pasteurizados se observó solamente en el grupo TBP, sin embargo no alcanzó diferencia estadística.

Tabla III.

### **Diabetes Mellitus**

El antecedente de Diabetes Mellitus en los pacientes con TBP se encontró en 8 (50%) pacientes, en tanto que en aquellos con la forma extrapulmonar solamente 3 (23%) tenían DM, sin embargo esto no alcanzó diferencias estadísticas, ( $p=0.25$ ). Cuadro V. En ambos grupos, se encontró que los pacientes tenían tres tipos de tratamiento, con insulina, con la combinación de metformina/glibenclamida y con glibenclamida solamente. Aunque el tratamiento más frecuente en la forma pulmonar fue la insulina y en la forma extrapulmonar fueron la combinación de metformina/glibenclamida no se encontraron diferencias estadísticas significativas. Tabla III.

El promedio de duración de la Diabetes mellitus previo al diagnóstico de TBP fue de  $16 \pm 4.6$  años, en tanto que en los del grupo de formas extrapulmonares el promedio de duración de la Diabetes mellitus fue de  $14.7 \pm 7$  años, sin alcanzar diferencias estadísticas.

La presencia de hipertensión arterial sistémica no fue diferente entre los grupos, la asociación de otras comorbilidades no mostró diferencias entre los grupos. Tabla III.

La frecuencia de tabaquismo, alcoholismo y consumo de drogas entre los grupos no mostró diferencias. Tabla III.

**Tabla I. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.**

<b>VARIABLE</b>	<b>TB</b>	<b>TBP</b> n=16 (%)	<b>TBEXP</b> n=13 (%)	<b>P</b>
<b>Edad</b>	50.1±17.8	54.9±17.5	44.3±17	0.11
Mediana(min-max)	48(17-90)	56(27-90)	41(17-67)	
<b>Género</b>				0.7
Mujer	15 (52)	9 (56)	6 (46)	
Hombre	14 (48)	7 (44)	7 (54)	
<b>Estado civil</b>				
Unión libre	9 (31)	6 (38)	3 (23)	0.45
Casado	19 (65)	9 (56)	10 (77)	0.43
Soltero	1 (4)	1 (6)	0 (0)	1
Divorciado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Otro	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
<b>Ocupación</b>				
Hogar	12 (42)	7 (44)	5 (39)	1
Empleado	14 (48)	6 (38)	8 (61)	0.27
Campesino	1 (3)	1 (6)	0 (0)	1
Ganadero	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Otro	2 (7)	2 (12)	0 (0)	0.49
<b>Nivel escolar</b>				
Analfabeta	1 (4)	1 (6)	0 (0)	1
Primaria incompleta	8 (28)	6 (38)	2 (15)	0.24
Primaria completa	12 (41)	5 (31)	7 (55)	0.27
Secundaria	6 (21)	3 (19)	3 (23)	1
Preparatoria	1 (3)	0 (0)	1 (7)	0.45
Profesional	1 (3)	1 (6)	0 (0)	1
<b>Religión</b>				0.45
Católica	28 (96)	16 (100)	12 (93)	
Otro	1 (4)	0 (0)	1 (7)	

TB = tuberculosis, TBP = tuberculosis pulmonar, TBEx = tuberculosis extrapulmonar.

**Tabla II. Distribución de las diferentes formas extrapulmonares de los pacientes incluidos en el estudio.**

<b>Formas extrapulmonares</b>	<b>N=13 n(%)</b>
Ganglionar	4 (30)
Intestinal	3 (23)
Pleural	3 (23)
Menígea	1 (8)
Miliar	1 (8)
Ósea	1 (8)

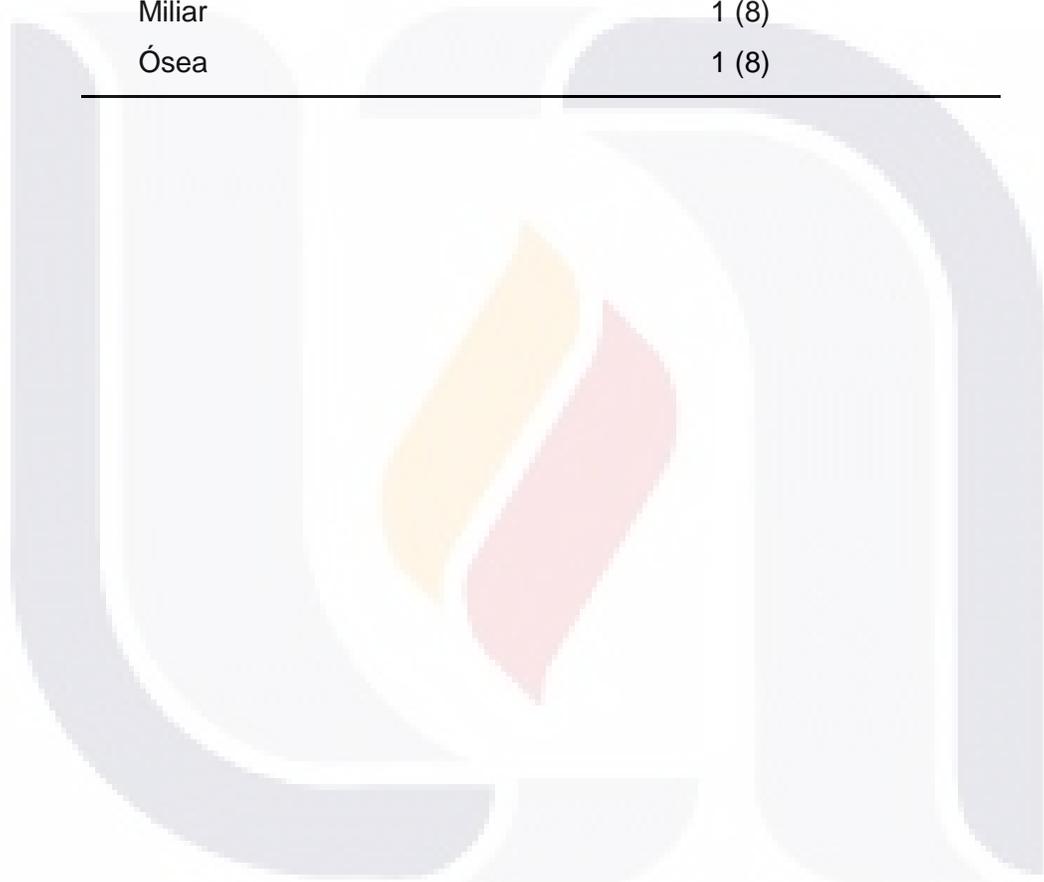


Tabla III. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

VARIABLE	TBP n=16 (%)	TBEXP n=13 (%)	p
<b>Diabetes Mellitus</b>	8 (50)	3 (23)	0.25
Tratamiento previo	8 (50)	3 (23)	0.25
Insulina	5 (63)	0 (0)	0.18
MTF-GBC	3 (37)	2 (66)	0.18
Glibenclamida	0 (0)	1 (34)	0.27
<b>Hipertensión arterial</b>	1 (6)	2 (15)	0.57
Tratamiento previo	1 (6)	2 (15)	0.57
<b>Otra enfermedad</b>			
Ninguna	13 (81)	11 (86)	1
Artritis reumatoide	1 (6)	0 (0)	1
Insuficiencia renal crónica	0 (0)	1 (7)	0.47
EPOC	2 (13)	1 (7)	1
<b>Antecedente de Tuberculosis</b>	0 (0)	0 (0)	1
<b>Contacto con personas con tuberculosis</b>	0 (0)	0 (0)	1
<b>Inmunización con BCG</b>	10 (63)	9 (70)	1
<b>Ingesta de leche o queso no pasteurizada</b>	4 (25)	0 (0)	0.11
<b>Tabaquismo</b>	2 (13)	3 (23)	0.63
<b>Alcoholismo</b>	0 (0)	0 (0)	1
<b>Drogadicción</b>	0 (0)	0 (0)	1

TBP = tuberculosis pulmonar, TBEx = tuberculosis extrapulmonar, MTF-GBC = metformina-glibenclamida.

**Tabla IV. Niveles de Hemoglobina glicada (%) de acuerdo a cada grupo de tuberculosis y a la presencia de Diabetes Mellitus.**

Tipo de TB	Con DM	Sin DM	P
<b>TBP</b>	7.8 ±2.4%	5.3±0.4%	0.01
Mediana(min-max)	7.64(6.51-12.83)	5.3(4.53-6)	
<b>TBEx</b>	7.3±0.8%	5.3±0.5%	0.00017
Mediana(min-max)	7.15(6.48-8.15)	5.3(4.48-6.1)	

TB = tuberculosis, TBP = tuberculosis pulmonar, TBEx = tuberculosis extrapulmonar

DM (+) = pacientes con Diabetes mellitus.

**Tabla V. Distribución de la frecuencia de los pacientes con tuberculosis y Diabetes Mellitus incluidos en el estudio**

Pacientes	TBP n=16 n(%)	TBEx n=13 n(%)	P
<b>Diabéticos</b>	8 (50)	3 (23)	0.25
<b>No diabéticos</b>	8 (50)	10 (77)	

TBP = tuberculosis pulmonar, TBEx = tuberculosis extrapulmonar.

**Tabla VI. Rangos de niveles de Hemoglobina glicada de acuerdo a cada grupo de tuberculosis y a la presencia de Diabetes Mellitus.**

Porcentaje Hb A1c	Total de Pacientes con TB			Grupo TBP			Grupo TBEXP		
	DM (+) n=11 n(%)	DM (-) n=18 n(%)	p	DM (+) n=8 n(%)	DM (-) n=8 n(%)	p	DM (+) n=3 n(%)	DM (-) n=10 n(%)	p
<6	0(0)	15(83)	0	0(0)	6 (75)	0.01	0	9 (90)	0.01
6-7	1(9)	3(17)	1	0(0)	2 (25)	0.47	1 (33)	1 (10)	0.42
>7	10(91)	0(0)	0	8(100)	0(0)	0	2 (67)	0	0.04

TB = tuberculosis, TBP = tuberculosis pulmonar, TBEx = tuberculosis extrapulmonar, Hb A1c = hemoglobina glicada, DM (+) = Diabetes mellitus positivo, DM (-) = Diabetes mellitus negativo.

## VI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que en el Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación Aguascalientes se detectaron 29 pacientes con diagnóstico de tuberculosis considerados como casos nuevos. Como sabemos Aguascalientes es uno de los Estados con la menor incidencia (x100,000 habitantes) de tuberculosis pulmonar; durante el periodo de 2005-2009 fue de 4.28, mientras que a nivel nacional el promedio fue de 13.77 en el mismo periodo.<sup>47</sup>

En nuestra serie se observó un porcentaje similar entre la TBP comparada con la TBEx, esto es el reflejo de lo que ha sido habitualmente encontrado en Aguascalientes, ya que este Estado tiene la más alta incidencia de pacientes con tuberculosis extrapulmonar (4.38 x 100000 habitantes), con un 50.6% de todos los casos de tuberculosis en el Estado, que comparado con el promedio a nivel nacional (16.3%) es anormalmente más alto. Este hallazgo excede la frecuencia de tuberculosis extrapulmonar con relación al 15% reportado en diferentes partes alrededor del mundo.<sup>47,48,49</sup>

Con respecto a la edad observamos que los pacientes con TBEx tienen menor edad que aquellos con TBP, situación similar a lo reportado por otros autores.<sup>3,50</sup>

Han surgido algunas posibilidades para explicar la diferencia en la edad de los sujetos afectados por TBP y TBEx. Por ejemplo, la relativa disminución en la maduración del sistema inmune podría predisponer el desarrollo de TBEx en los pacientes jóvenes,<sup>51</sup> o la disminución del funcionamiento del mismo en los pulmones asociado a los estilos de vida (tabaquismo) o a la presencia de comorbilidades (EPOC) predispone a la aparición de TBP en pacientes de mayor edad.<sup>3,52</sup> Sin embargo, como ocurre en otras áreas del conocimiento de la tuberculosis, los mecanismos precisos aun no se conocen con exactitud.

La relación mujer:hombre fue similar para ambos grupos de estudio, no así en lo encontrado por Lin ya que encontró un aumento en la proporción de hombres en relación a las mujeres con TBP, sin embargo, la causa de la diferencia entre ambos

géneros no se conoce con certeza, pudiendo estar involucrados los factores socioeconómicos, culturales y el sub-diagnóstico de la población en estudio.<sup>5</sup>

En cuanto al estado civil, ocupación, nivel educativo y religión no encontramos diferencia entre ambos grupos, se trata de factores socioculturales que no se han relacionado con uno u otro tipo de TB; sin embargo, en México se ha asociado a la TB con poblaciones con bajo nivel socioeconómico y altas tasas de incidencia de la enfermedad debido al incremento del riesgo a la exposición al bacilo tuberculoso.<sup>11</sup> La asociación entre Diabetes y tuberculosis ha sido previamente reportada especialmente en poblaciones de bajo nivel socioeconómico y un alto rango de incidencia en ambas enfermedades. Se reporto además que el nivel educativo en promedio es hasta la preparatoria.<sup>4</sup>

Ponce de León y cols. encontraron que había diferencias en cuanto al nivel socioeconómico de pacientes diabéticos y no diabéticos ya que es posible que las personas con un mayor nivel socioeconómico tengan acceso oportuno a la atención medica además de ser diagnosticadas oportunamente tanto la diabetes mellitus como la tuberculosis en comparación con aquellos de un nivel socioeconómico mas bajo.<sup>5,11</sup> La tasa de TB aumenta 3-7 veces en individuos con diabetes,<sup>2,12</sup> las bases biológicas de esta asociación no están bien esclarecidas, sin embargo, algunos estudios sugieren que la diabetes deprime la respuesta inmune facilitando la infección por el bacilo tuberculoso y/o favoreciendo el progreso de la enfermedad. La diabetes es un factor de riesgo para TB, lo que confirma la importancia de desarrollar medidas públicas de salud designadas para el creciente número de pacientes con Diabetes mellitus, ya que se estima que al aumentar los casos de Diabetes mellitus, también aumentará el número de casos nuevos de TB.<sup>8,11</sup> Según la OMS, al menos el 2.8% de la población mundial padecían diabetes, esta incidencia está incrementando rápidamente y se estima que para el 2030 el número de personas se duplicará, por lo que se espera que también aumente la incidencia de TB.<sup>9</sup>

En nuestro estudio, el sitio más comúnmente afectado por la TBEx fueron los ganglios linfáticos (30%), similar a lo descrito en otros reportes.<sup>3,49,50,53-56</sup> El Segundo sitio más afectado varía de acuerdo a las distintas series. En nuestro estudio encontramos

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tuberculosis intestinal en un 23%, mientras que Peto et al.<sup>49</sup> y Kourbatova et al.<sup>54</sup> reportaron afectación pleural (19.8% and 21%, respectivamente) y Nissapatorn et al.<sup>50</sup> tuberculosis diseminada. Aunque las razones para estas diferencias pueden tener bases biológicas, otros factores como la capacidad para hacer el diagnóstico o las características sociodemográficas también podrían ser responsables en cierta medida. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes tuvo contacto con personas con TB, sin embargo en el estudio de García-Rodríguez, a pesar de que si hubo contacto en algunos pacientes con personas con TB sus resultados no fueron estadísticamente significativos.<sup>14</sup> Por otro lado, García-Rodríguez y col. en España encontraron que un 27.5% de los pacientes con TB pleural tuvieron contacto reciente en menos de dos años y del 47.4% en cinco años y en casos con TBEx linfática fue de 4.4% en dos años y de 11.1% cinco años previos.<sup>14</sup> Es importante ampliar la investigación en este aspecto con estudios posteriores.

Tres recientes meta-análisis coinciden en que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de TBP.<sup>57-59</sup> Pero la asociación entre el tabaquismo y las formas extrapulmonares siguen siendo poco claras. En nuestro estudio, el hábito tabáquico no fue diferente entre los pacientes con TBEx (23%) y TBP (13%), sin embargo nuestros hallazgos no coinciden con lo reportado por otros autores, por ejemplo Sreeramareddy et al.<sup>3</sup> encontraron una frecuencia de casi el doble de pacientes fumadores con TBP comparada con pacientes con TBEx (51.7% vs 23.5%, respectivamente). En este sentido en los últimos años, se ha considerado al tabaquismo como factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar, pocos estudios lo han enfocado a la tuberculosis extrapulmonar, por lo que se requieren estudios controlados ya sea de cohorte o casos y controles que permitan dilucidar esta interrogante.

Finalmente, algunos autores, (Kahlon y pathak) ( nathan y col) describieron en su estudio que la medición de la hemoglobina glicada es un mejor parámetro para evaluar el control metabólico en los diabéticos, en este sentido en nuestro estudio, no encontramos diferencia estadística de los niveles de Hb A1c entre los pacientes con TBP y TBEx, aunque, existe una tendencia a que los niveles sean mayores en los pacientes del grupo TBP, esto lo evaluamos estadísticamente duplicando los pacientes en cada grupo, y con esta maniobra observamos que el valor de p disminuye más allá

de 0.05, lo que se traduce en que nuestro estudio tiene una muestra insuficiente y requiere aumentar la muestra para incrementar el poder del estudio. Además, de manera esperada, encontramos que los niveles de hemoglobina glicada entre diabéticos y no diabéticos con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en ambos grupos es diferente, lo que sugiere un descontrol metabólico de los diabéticos de forma crónica, situación compatible con el incremento en el riesgo de desarrollar TB.

En este sentido. Al comparar en cada grupo los niveles de hemoglobina glicada entre los diabéticos y los no diabéticos encontramos que hay diferencia estadística.

Similar a lo encontrado por JN Lin; que refiere una asociación negativa entre la DM y la TBEx,<sup>5</sup> se ha observado que la presencia de TB puede inducir estados transitorios de hiperglucemia en los pacientes, además en aquellos que ya son diabéticos, se ha visto que esta condición suprime la respuesta inmune lo que facilita la infección por el bacilo tuberculoso o la progresión de la enfermedad,<sup>1,30</sup> aumentando dos veces el riesgo de padecer TB, principalmente TBP.<sup>9,11,45</sup> Al comparar el grupo de TBP contra TBEx encontramos una diferencia en el porcentaje de Hb A1c estadísticamente significativa entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, indicando la presencia de hiperglucemia crónica en pacientes diabéticos con ambas formas de TB<sup>1,9,11,30</sup> lo que confirma lo escrito en la literatura referente a que en estos pacientes el sistema inmunológico es más susceptible<sup>1,30</sup> y que además existe una asociación positiva entre la TB y la DM.<sup>42</sup>

## VII. LIMITACIONES

Durante la realización de este protocolo se encontraron varias limitaciones que se mencionan a continuación.

1. El tiempo para su realización fue insuficiente, ya que a mayor tiempo se hubieran incluido a un mayor número de pacientes con diagnóstico reciente de TB lo que permitiría incrementar el poder del estudio.
2. El número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño.
3. Hubo dificultad para el acceso a los pacientes con reciente diagnóstico de TB en el ISEA.
4. La participación de los pacientes hacia este estudio mostró desconfianza, miedo, falta de suficiente información sobre la enfermedad que padece.
5. Por parte de las autoridades restricciones para el acceso a estos pacientes.

## VIII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda brindar más apoyo por parte de las Instituciones de Salud para la realización de los protocolos de investigación, ya que los resultados al final son en beneficio de los pacientes y de la misma Institución y permite que los estudios realizados puedan ser publicados en revistas de alto impacto lo que a su vez permitiría trascender dentro del mundo científico.
2. El tiempo para la realización de los protocolos de investigación sobre la tuberculosis debería de ser mayor, ya que la frecuencia de esta enfermedad en Aguascalientes es baja con respecto a otros sitios. Al incrementar el tiempo de desarrollo en un futuro, se podrá contar con muestras de mayor tamaño incrementando el poder del estudio.
3. Se recomienda también realizar la hemoglobina glicada a todos los pacientes con TB de reciente diagnóstico para evaluar la presencia de diabetes mellitus y de ser así conocer el estado de control de los pacientes de una forma sencilla y rápida.

## IX. CONCLUSIONES

La hemoglobina glicada en pacientes con tuberculosis pulmonar es similar a la de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, sin embargo al realizar el análisis comparativo entre aquellos pacientes de ambos grupos con diabetes mellitus y sin ésta, se encontró diferencia estadística significativa.

En nuestro estudio, encontramos que en el Estado de Aguascalientes existe un porcentaje similar entre el número de pacientes con TBP y TBEx, indicando que a pesar de que es uno de los Estados del país con menor incidencia de TB, cuenta con la mayor incidencia a nivel Nacional de formas extrapulmonares lo que coincide con las estadísticas publicadas, esto requiere de la realización de estudios prospectivos en un futuro con un mayor número de pacientes para buscar los factores que están aumentando tan desproporcionadamente esta incidencia comparándola incluso con el resto del mundo.

La hemoglobina glicada en pacientes con tuberculosis pulmonar es similar a la de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, sin embargo el porcentaje de Hb A1c en los pacientes diabéticos es mayor que en los no diabéticos en ambas formas de TB coincidiendo con otros autores en que existe una asociación positiva entre ambas enfermedades, además de que los pacientes con hiperglucemia crónica tienen mayor predisposición a desarrollar TB por la disminución en la respuesta del sistema inmune. Aguascalientes es un área geográfica adecuada para realizar un mayor número de estudios en el campo de la tuberculosis, lo que podría ayudar a ampliar el conocimiento principalmente en la presentación de las formas extrapulmonares con el fin de que esta enfermedad disminuya su incidencia.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Restrepo B. I., Camerlin Aulasa J, Rahbar Mohammad H, et.al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnoses tuberculosis cases. Bull World Health Organ 2011;89:352-359.
2. Baker M. A., Harries A. D., Jeon C. Y., et.al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Medicine 2011;9(81)
3. Sreeramareddy Ch. T., Panduru K. V., Verma Sh. C. et.al. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal –a hospital- based retrospective study. BMC Infectious Disease 2008;8:8
4. Bonora E., Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. Diabetes Care 2011;34(2):supplement 2.
5. Lin J. N., Lai C. H., Chen Y. H. , et.al. Risk factors for extrapulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Disease. 2009;13(5):620-625.
6. Arce Mendoza A., Rodríguez de Ita J., Salinas Carmona M. C., Rosas Taraco A. G. Expression of CD64, CD206, and RAGE in adherent cells of diabetic patients infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Archives of Medical Research 2008;39:306-311.
7. Nijland H. M. J., Ruslami R., Stalenhoef J. E., et.al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. Clinical infectious disease 2006;43:848-854.
8. Jeon C. Y., Murray M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Medicine 2008;5(7):1091-1101
9. Singh Kahlon A., Pathak R. Patterns of glycemic control using glycosylated hemoglobin in diabetics. J Pharm Bioallied Sci. 2011;3(3):324-328.
10. Funell M. M., Brown T. L., Childs B. P., et.al. National standards for diabetes-self management education. Diabetes Care 2011;34 Supplement 1.
11. Pérez A., Brown H. Sh., Restrepo B. I., et.al. Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas. Am J Trop Med Hyg., 2006;74(4):604-611.

12. Ponce de León A., García García M. L., García Sancho M. C., et.al. Tuberculosis and diabetes in southern México. *Diabetes Care* 2004;27(7):1584-1590.
13. <http://sinais.salud.gob.mx/indicadores/basicos.html>
14. García Rodríguez J. F., Álvarez Díaz H., Lorenzo García M. V., et.al. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011.doi:10.1016
15. Schluger N. W., Rom W. N. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-691.
16. Pablos Méndez A., Blustein J., Knirsch C. A., The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among hispanics. *American Journal of Public Health* 1997;87(4):574-579.
17. López SE, García SFMC, Valdez VR, *et ál.* Motivos de hospitalización en pacientes con tuberculosis pulmonar en un hospital de referencia. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005;18:277-282.
18. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m006ssa23.html>
19. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar 2008
20. Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997 para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
21. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
22. Norma Oficial Mexicana NOM 017-SSA2-1994 para la vigilancia epidemiológica.
23. Norma Oficial Mexicana NOM 023-SSA2-1994 para el Control, Eliminación y Erradicación de las enfermedades evitables por vacunación.
24. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.
25. <http://www.cenave.gob.mx/progaccion/tuberculosis.pdf>
26. Dye C., Williams B. G. The population dynamics and control of tuberculosis. *Science* 2010;328:856-861.
27. Dooley K.E., Chaisson R. E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-746.

28. Jeon C. Y., Harries A. D., Baker M. A., et.al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Tropical Medicine and International Health*. 2010;15(11):1300-1314.
29. [http://www.isea.gob.mx/Prog\\_MITUB.htm](http://www.isea.gob.mx/Prog_MITUB.htm)
30. Restrepo B. I., Fisher-Hoch S. P., Pino P. A., et.al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral White blood cells. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):634-641.
31. Webb E. A., Hesselting A. C., Schaaf H. S., et.al. High prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(7):868-874.
32. Dye C., Bourdin Trunz B., Lönnroth K., Roglic G., Williams B. G. Nutrition, diabetes and tuberculosis in the epidemiological transition. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e21161.
33. Nathan D. M., Kuenen J., Borg R., Zheng H., Schoenfeld D., Heine R. J. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-1478.
34. Jeppsson, Jan-Olof IFCC Scientific Working Group on HbA1c standardisation and network of reference laboratories for HbA1c. Approved IF Reference Method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(1):78-89.
35. Hanas R., John G. 2010 Consensus Statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Clinical Chemistry*. 2010;56(8):1363-1364.
36. Hernández Garduño E., Pérez Guzmán C. Appetite and tuberculosis: is the lack of appetite an unidentified risk factor for tuberculosis? *Medical Hypotheses*. 2007;69:869-872.
37. Nathan D. M., Kuenen J., Borg R., Zheng H., Schoenfeld D., Heine R. J. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-1478.
38. Pérez Guzmán C., Vargas M. H. Diabetes, aging and tuberculosis. *Lung India*. 2011;28(3):191-192.

39. Pérez Guzmán C., Torres Cruz A., Villarreal Velarde H., Vargas M. H. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;vol 162:1738-1740.
40. Fisher Hoch S. P., Whitney E., McCormick J. B. et.al. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(11-12):888-893.
41. Ruslami R., Nijland H. M. J., Adhiarta I. G. N., et.al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010;54(3):1068-1074.
42. Young F., Crichtley J. A., Johnstone L. K., Unwin N. C. A review of co-morbidity between infectious and chronic disease in Sub Saharan Africa: Tb and diabetes mellitus, HIV and metabolic syndrome, and the impact of globalization. *Globalization and health.* 2009;5:9
43. Yamashiro S., Kawakami K., Uezu K., Kinjo T., Miyagi K., Nakamura K., Saito A. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical and Experimental Immunology.* 2005;139:57-64.
44. Rawat J., Sindhwani G., Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: comparison of nondiabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung India.* 2011;28(3):187-190.
45. Faurholt Jepsen D., Range N., PrayGod G., et.al. Diabetes is a risk factor for pulmonary tuberculosis: a case-control study from Mwanza, Tanzania. *PLoS ONE.* 2011;6(8)e24215.
46. Leung C. C., Lam T. H., Chan W. M., et.al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1486-1494.
47. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de morbilidad: México: Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, 1984
48. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, Switzerland: WHO, 2011;
49. Peto H M, Pratt R H, Harrington T A, LoBue P A, Armstrong L R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1350-1357.
50. Nissapatorn V, Kuppusamy I, Rohela M, Anuar A K, Fong M Y. Extrapulmonary

- tuberculosis in Peninsular Malaysia: retrospective study of 195 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35 Suppl 2: 39-45.
51. Forssbohm M, Zwahlen M, Loddenkemper R, Rieder H L. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur Respir J* 2008; 31: 99-105.
  52. Jick S S, Lieberman E S, Rahman M U, Choi H K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19-26.
  53. Rodriguez-Nunez J, Avelar F J, Marquez F, Rivas-Santiago B, Quinones C, Guerrero-Barrera A L. Mycobacterium tuberculosis complex detected by modified fluorescent in situ hybridization in lymph nodes of clinical samples. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6: 58-66.
  54. Kourbatova E V, Leonard M K, Jr., Romero J, Kraft C, del Rio C, Blumberg H M. Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 715-721.
  55. Cagatay A A, Caliskan Y, Aksoz S, et al. Extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 799-806.
  56. Ebdrup L, Storgaard M, Jensen-Fangel S, Obel N. Ten years of extrapulmonary tuberculosis in a Danish university clinic. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 244-246.
  57. Bates M N, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith K R. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 335-342.
  58. Lin H H, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007; 4: e20.
  59. Slama K, Chiang C Y, Enarson D A, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1049-1061.

**ANEXO A: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2011-2012**

La investigación se realizó en un lapso de un año aproximadamente desde que se inició la elección del tema a investigar, la búsqueda bibliográfica, la presentación y aceptación de este protocolo por el comité de investigación local, así como la planeación y recolección de datos para así realizar el análisis correspondiente de la información obtenida y llegar a la obtención de los resultados y el reporte final.

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>J</b>	<b>J</b>	<b>A</b>	<b>S</b>	<b>O</b>	<b>N</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>A</b>	<b>M</b>	<b>J</b>	<b>J</b>	<b>A</b>
	<b>U</b>	<b>U</b>	<b>G</b>	<b>E</b>	<b>C</b>	<b>O</b>	<b>I</b>	<b>N</b>	<b>E</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	<b>U</b>	<b>U</b>	<b>G</b>
	<b>N</b>	<b>L</b>	<b>O</b>	<b>P</b>	<b>T</b>	<b>V</b>	<b>C</b>	<b>E</b>	<b>B</b>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>Y</b>	<b>N</b>	<b>L</b>	<b>O</b>
Elección del tema	X														
Acopio de bibliografía	X	X	X												
Revisión de literatura	X	X	X	X											
Diseño del protocolo				X											
Planteamiento Del problema					X										
Antecedentes					X										
Justificación					X										
Introducción					X										
Hipótesis						X									
Revisión del protocolo						X									
Registro del protocolo ante comité local de investigación						X									
Acopio de información							X	X	X	X	X	X	X		
Captura y tabulación de datos													X	X	
Análisis de resultados														X	
Autorización														X	
Elaboración de tesis														X	X

### ANEXO B: LISTA DE COTEJO

AR. TIPO DE TB DIAGNOSTICADA	1. Pulmonar	2. Extra pulmonar
AS. FECHA DEL DX:		

#### FICHA DE IDENTIFICACION

A. EDAD: _____					
B. GENERO	1. Femenino	2. Masculino			
C. ESTADO CIVIL	1. soltero	2. casado	3. unión libre	4. divorciado	5. otro
D. OCUPACION	1. hogar	2. empleado/obrero	3. campesino	4. ganadero	5. otro
E. ESCOLARIDAD	1. analfabeta	2. primaria incompleta	3. primaria completa	4. secundaria	5. preparatoria
F. RELIGION	1. católico	2. otra _____			
G. SERVICIOS DE SALUD	1. IMSS	2. ISEA			
H. NUMERO DE PERSONAS CON LAS QUE VIVE _____					

#### ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS

I. ANTECEDENTE PERSONAL DE TUBERCULOSIS	1. Sí	2. No
J. TIPO DE TB DIAGNOSTICADA	1. Pulmonar	2. Extra pulmonar _____
K. ANTECEDENTE DE TRATAMIENTO ANTI-TB	1. Sí	2. No
L. COMPLETÓ LA FASE INTENSIVA DEL TX	1. Sí	2. No
M. COMPLETÓ LA FASE DE SOSTÉN DEL TX	1. Sí	2. No
N. FECHA DE DIAGNÓSTICO DE TB _____		

#### FACTORES DE RIESGO

O. CONTACTO CON ALGUNA PERSONA INFECTADA CON TUBERCULOSIS	1. sí _____	2. No
P. APLICACIÓN DE VACUNA BCG	1. sí	2. No
Q. PRESENCIA DE CICATRIZ POR VACUNACIÓN	1. Sí	2. No
R. INGESTA DE LECHE NO PASTEURIZADA	1. Sí	2. No
S. INGESTA DE QUESO NO PASTEURIZADO	1. Sí	2. No
T. REALIZACION DE PPD Fecha _____	1. sí, reacción positiva	2. sí, reacción negativa
		3. No

COMORBILIDADES

U. TIENE DIABETES MELLITUS	1. DM 1	2. DM 2	3. No
V. FECHA DEL DIAGNÓSTICO _____			
W. TRATAMIENTO PARA LA DM ANTES DEL DX DE TB			
1. sí _____		2. no	
X. TIPO DE MEDICAMENTO UTILIZADO ACTUALMENTE _____			
Y. NIVEL DE HB GLICADA _____			
Z. PACIENTE CONTROLADO	1. Sí	2. No	
AA. TIENE HAS	1. Sí	2. No	
AB. FECHA DEL DIAGNÓSTICO _____			
AC. TRATAMIENTO PARA LA HAS ANTES DEL DX DE TB			
1. sí _____		2. no	
AD. TIPO DE MEDICAMENTO QUE USA ACTUALMENTE _____			
AE. OTRA ENFERMEDAD CRÓNICA			
AF. AÑOS DE PADECER LA ENFERMEDAD CRÓNICA			
AG. MEDICAMENTOS QUE INGIERE PARA ESA ENFERMEDAD			

TOXICOMANIAS

	1.	2.	3. DEJO DE FUMAR
AH. FUMA ACTUALMENTE	Sí	No	HACE _____ AÑOS
AI. CANTIDAD DE CIGARROS AL DIA			
AJ. NUMERO DE AÑOS QUE HA FUMADO			
	1.		
AK. ALCOHOLISMO	Sí	2.No	
	1.	2.	
AL. HASTA LA EMBRIAGUEZ	Sí	No	
AM. CON QUE FRECUENCIA			
AN. DESDE HACE CUÁNTOS AÑOS TOMA			
AO. HA UTILIZADO ALGÚN TIPO DE	1.		
DROGA	Sí	2.No	
AP. POR QUÉ VÍA			
AQ. DURANTE CUÁNTO TIEMPO			

### ANEXO C: INSTRUMENTO

El porcentaje de HbA1c es una prueba derivada que se calcula a partir de las determinaciones cuantitativas de hemoglobina y HbA1c, que se realiza utilizando el VITROS Chemistry Products d%A1c Reagent Kit conjuntamente con el VITROS Chemistry Products calibrator 1 en los analizadores VITROS 5,1 FS de Bioquímica y el VITROS 5600 Integrated System.

Los calibradores, los controles y las muestras de sangre total hemolizada se mezclan con el reactivo 1 que contiene anticuerpo anti-HbA1c para formar un complejo antígeno-anticuerpo soluble. El anticuerpo Anti-HbA1c no unido reacciona con el polihapteno (hexapéptido-glucano, reactivo 2 de A1c) para formar un complejo inmunitario anticuerpo-polihapteno insoluble que se mide turbidimétricamente a 340nm. Una vez que se ha realizado una calibración para cada uno de los reactivos, puede determinarse la concentración de HbA1c en cada muestra usando la curva de calibración graduada y la absorbancia medida obtenida en el análisis de la muestra hemolizada.

El aparato reporta el resultado como % A1c en unidades NGSP, un método utilizado para estandarizar las pruebas de HbA1c utilizado en el estudio DCCT. Los parámetros de calibración son valorados automáticamente por el analizador. Los valores asignados para el VITROS Chemistry Products Calibrator Kit 18 y el VITROS Chemistry Products FS Calibrator Kit 1 para %A1c pueden rastrearse al método de referencia de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). El resultado obtenido se calcula a partir de los resultados cuantitativos individuales para Hb y HbA1c. Los resultados NGSP se calculan a partir de las unidades de HbA1c (mmol/mol) de la IFCC utilizando la ecuación maestra.

$$\text{Unidades NGSP, \%HbA1c} = (\text{IFCC} \times 0.0915) + 2.15$$

## ANEXO D: CARTA DE CONSENTIMIENTO

Para participar en un protocolo de investigación

Aguascalientes, Ags. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_

Acepto participar en el estudio titulado “Niveles de hemoglobina glicada en pacientes de reciente diagnóstico de tuberculosis pulmonar comparada en los pacientes con tuberculosis extra pulmonar en la Delegación Aguascalientes”

Se me ha explicado que tengo una enfermedad en los pulmones llamada tuberculosis, y que su tratamiento habitual es tomar medicamentos durante 6 meses, (tratamiento antituberculoso acortado estrictamente supervisado, el cual se divide en dos fases,) que está establecido en la norma oficial mexicana para atención y tratamiento de los pacientes que presentan la enfermedad de tuberculosis.). En este estudio en el que participaré voluntariamente se pretende medir los niveles de hemoglobina glicada que es una sustancia que se utiliza para medir la azúcar en sangre, que se utilizara para medir los niveles que presento en el momento en que se me establece el diagnostico de esta enfermedad.

Un riesgo por participar en este estudio es que haya algún moretón en el sitio donde se tomó la muestra sangre, aunque esto es poco frecuente, y las complicaciones son nulas.

Sé que los beneficios que puedo recibir son una mayor supervisión de la enfermedad y su tratamiento además, se me ha garantizado que no pagaré nada por las revisiones que se me realizaran durante el presente protocolo o por los estudios que me soliciten. No hay tratamiento alternativo ya que este tratamiento es el utilizado en todo el mundo.

Me han asegurado que aunque ya haya yo firmado esta carta puedo negarme a que se me tome la muestra cuando yo quiera, sin que esto afecte la calidad o frecuencia de la atención médica y que seguiré recibiendo el tratamiento habitual para la tuberculosis, y

que no habrá represalias por parte de los médicos que me atienden. También, se me ha asegurado que se me aclararán las dudas que surjan durante el estudio, y que la información obtenida por mi participación será confidencial y solo utilizada para este estudio.

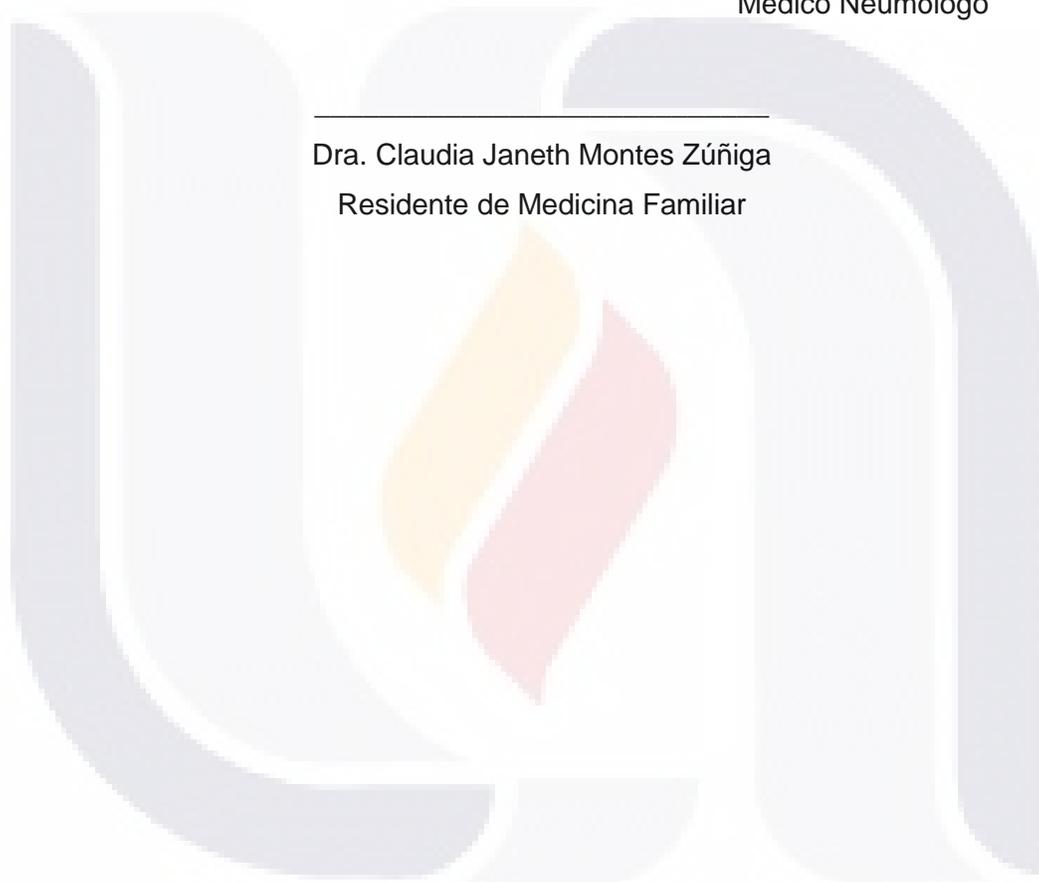
Acepto participar en el estudio

Investigador asociado

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Dr. Carlos Pérez Guzmán  
Médico Neumólogo

\_\_\_\_\_  
Dra. Claudia Janeth Montes Zúñiga  
Residente de Medicina Familiar



### ANEXO E: OPERACIONALIZACIÓN

VARIABLE	INDICADOR	ITEM	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION	ESCALA DE MEDICION
Tipo de Tb diagnosticada	Se verificará en el departamento de epidemiología del IMSS y en el depto. de Tb del ISEA	AS	Cualitativa	pulmonar/extra pulmonar	nominal
Nivel de HbA1c	La muestra sanguínea será procesada en el laboratorio del HGZ No. 1 o en el Laboratorio estatal y posteriormente se recogerá el resultado para verificar el nivel de HbA1c	Y	Cualitativa	Porcentaje	numérica continua
Edad	Se preguntará al paciente su edad y se verificará mediante alguna identificación oficial al momento de ingresar al estudio.	A	Cuantitativa	Años	numérica discreta
Género	Se preguntará al paciente de qué género es y se verificará mediante una identificación oficial	B	Cualitativa	Femenino, masculino	categoría dicotómica
Estado civil	Se preguntará al paciente mediante la lista de cotejo su condición civil al momento del ingresar al estudio	C	Cualitativa	soltero, casado, unión libre, divorciado, otro	nominal
Ocupación	Se preguntará al paciente mediante la lista de cotejo a qué se dedica	D	Cualitativa	hogar, empleado/obrero, campesino, ganadero, otro	nominal
Escolaridad	Se preguntará al paciente mediante la lista de cotejo, hasta qué grado de estudios cursó	E	Cualitativa	analfabeta, primaria incompleta, primaria completa, secundaria, preparatoria, profesional	ordinal
Religión	Mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente la religión que profesa	F	Cualitativa	católico, otra	nominal
No. Personas que habitan en la misma casa	Mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente que refiera el número de personas que habitan con él en la casa	H	Cuantitativa	1,2,3...	ordinal

Antecedente de Tb	Se preguntará al paciente si anteriormente fue diagnosticado con tuberculosis, el tipo de tuberculosis y la fecha en la que se realizó el diagnóstico	I,J,N	Cualitativa	sí/no	nominal
Antecedente de Tx anti-Tb	En caso de que el paciente haya tenido el antecedente de Tb, se le preguntará si recibió tratamiento antituberculoso y si completó las 2 fases del tratamiento	K-M	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Contacto con persona con TB	Mediante la lista de cotejo se le preguntará al paciente si tuvo contacto con algún familiar o amigo cercano diagnosticado con TB	O	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Aplicación de BCG	Se preguntará al paciente mediante la lista de cotejo si fue vacunado con BCG y se verificará la presencia de la cicatriz post-vacunación	P,Q	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Ingesta de leche o queso no pasteurizado	Se preguntará al paciente si previamente ha ingerido leche no hervida o no pasteurizada al igual que quesos	RS	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Reactor al PPD	Se le preguntará al paciente mediante la lista de cotejo si se ha realizado la prueba de PPD, si fue positiva y en qué fecha	T	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Diabetes mellitus	Mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si tiene diagnóstico de diabetes mellitus y en qué fecha se le diagnosticó	U-V	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Tx anti-diabético previo	Mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si toma hipoglucemiantes orales o se aplica insulina desde antes que se le diera el diagnóstico de Tb	W,X	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
HAS	Mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si tiene diagnóstico de HAS y la fecha en que fue diagnosticado	AA-AD	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Tx anti-HAS	Mediante la lista de cotejo se	AB	Cualitativa	sí/no	nominal

previo	preguntará al paciente si toma medicamentos anti-hipertensivos desde antes del diagnóstico de Tb, en caso de responder que sí, se anotará el nombre del medicamento o Medicamentos que ingiere				dicotómica
Enfermedades crónicas	se preguntará al paciente qué enfermedades padece al momento de ingresar al estudio y se anotarán aquellas que sean crónicas	AE-AG	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Tabaquismo	Mediante el instrumento para evaluar el índice tabáquico se harán las preguntas correspondientes al paciente	AH-AJ	Cualitativa	número de cigarrillos	numérica discreta
Alcoholismo	Mediante la lista de cotejo se le preguntará al paciente si ingiere bebidas alcohólicas y con qué frecuencia	AK-AN	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica
Drogadicción	Mediante la lista de cotejo se preguntará al paciente si alguna vez ha utilizado algún tipo de droga y a través de que vía	AO-AQ	Cualitativa	sí/no	nominal dicotómica