



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

## TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

“COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE  
INSULINA Y METFORMINA VERSUS SOLO INSULINA  
EN EL CONTROL METABOLICO, EVOLUCIÓN CLINICA,  
RADIOLOGICA Y BACIOSCOPICA ESPUTO EN  
PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA Y  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE RECIBEN EL  
ESQUEMA I DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO  
EN FASE I”

Nombre del Autor: Cynthia Diana Zegarra Del Alamo

Nombre del Asesor: Ray Ticse Aguirre

LIMA – PERÚ

2019

## **1. RESUMEN**

La comorbilidad diabetes y tuberculosis conlleva a un aumento de la morbimortalidad, por lo que el control de estas dos enfermedades va en relación al uso de antituberculosos y a un adecuado control metabólico de la diabetes. Las recomendaciones para el control metabólico es el uso de insulino terapia. Estudios han demostrado un beneficio adicional al uso de metformina en el control de dicha comorbilidad dado sus mecanismos inmunomoduladores. Es por ello que se quiere comprobar mediante un estudio de cohorte prospectiva en un hospital de referencia en donde pueda atenderse la comorbilidad DM2-TBC, que el adicionar metformina al tratamiento recomendado pueda traer beneficios en el mejor control metabólico, respuesta clínica, radiográfica y bacteriológica en dichos pacientes.

Palabras clave: Diabetes mellitus, tuberculosis pulmonar, metformina.

## 2. INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica no transmisible que viene incrementándose en la población mundial, con cifras que ascenderían de 415 millones de personas en el 2015 a 642 millones de personas hacia el año 2040. (1,2) En el Perú, el estudio PERUDIAB ha estimado una prevalencia nacional del 7% para DM2 y en Lima metropolitana del 8.4%. (3) Existe una predisposición a enfermedades infecciosas en los pacientes con DM2, dado que esta enfermedad está asociada a mecanismos proinflamatorios y desregulación inmune. (4, 5,6)

La Tuberculosis (TBC) es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo. En el 2015, 10.4 millones de personas padecieron de TBC y 1.8 millones murieron a causa de esta enfermedad. (7) En el Perú, en el año 2014 se han reportado 27,350 nuevos casos de TBC, siendo el departamento de Lima en donde se concentraron la mayoría de estos (60% de los casos nuevos). (8)

Desde la década de los treinta es conocida la asociación DM2-TBC, ya que se observó que muchos pacientes con diagnóstico de DM de larga data posteriormente padecían de TBC pulmonar, incluso fallecían a causa de esta. (9) Esto se puede deber al efecto deletéreo que tiene el mal control glucémico sobre el sistema inmune. (10,11) Sin embargo, no se trata sólo de una mayor predisposición de los pacientes con DM2 a contraer la TBC pulmonar, sino que también existe asociación con la falla al tratamiento anti-TBC, predisposición a cepas resistentes, demora en la negativización del esputo, mayor daño pulmonar y riesgo de recaída. (12, 13,14). Esto produce un impacto negativo en la morbi-mortalidad de dicha enfermedad. (15, 16, 17,18)

Respecto a la metformina, se ha reportado que posee propiedades inmunomoduladoras que podría brindar beneficios adicionales al control glucémico en los pacientes con DM2-TBC pulmonar. (19,20). Estudios en ratones han mostrado beneficios contra el bacilo tuberculoso mediante la activación de mTOR y AMPK promoviendo mecanismos de autofagia que conllevarían a una posibilidad de destrucción del bacilo de la tuberculosis por ser un germen intracelular, también se ha encontrado disminución en la expresión de genes proinflamatorios, inhibición del direccionamiento de proteínas que codifican la ruta de biosíntesis de novo de las cadenas respiratorias NDH-I y NAD del bacilo TBC contribuyendo a disminución en la proliferación que en combinación con fármacos de primera línea anti TBC pueden ser una estrategia para contrarrestar el impacto de la infección tuberculosa.(20,21)

Se ha encontrado también que el uso de metformina en los pacientes está asociado a disminución de aparición de TBC pulmonar,(21,22,23), incluso en comparación con pacientes que tuvieron un adecuado control glicémico durante el curso de la enfermedad tuberculosa (21), presentaron mejoría clínica y disminución de recurrencia de y mejoría de la cavidades pulmonares (22,23), negativización de la baciloscopía de esputo(22,23) disminución de la mortalidad (23,24) y de incidencia de tuberculosis latente.(24) Estos hallazgos refuerzan que el uso de metformina podría otorgar beneficios agregados en los pacientes con DM2-TBC distintos del control glucémico.

El estudio es necesario debido a que la coexistencia de ambas enfermedades aumenta la morbimortalidad en los pacientes, disminuyendo su productividad, calidad y esperanza de vida; por lo tanto, es importante conocer nuevas estrategias para combatir y afrontar con éxito esta problemática. Dado que el uso de metformina ha demostrado en estudios retrospectivos

beneficios agregados al control metabólicos en los pacientes con diabetes y tuberculosis es que amerita confirmarlo.

### **3. OBJETIVO**

Evaluar el Impacto del uso del tratamiento combinado de insulina y metformina versus sólo insulina en el control metabólico, mejoría clínica, radiológica y baciloscopia del esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar activa y diabetes mellitus tipo 2 que reciben el esquema I de tratamiento antituberculoso en fase I.

Se verá en base a lo siguiente:

- Respuesta clínica: disminución en la graduación sintomática. (28) (Ver anexo 2)
- Respuesta de baciloscopia del esputo adecuada: baciloscopia negativa en tiempo menor igual a dos meses. (26)
- Respuesta radiográfica favorable: desaparece o disminuye el tamaño y número de cavitaciones. (16)
- Adecuado control metabólico: HbA1c <7%, glucosa en ayunas 80-130 mg/dl y post prandial <180 mg/dl. (27)

### **4. MATERIAL Y METODOS**

#### **a. Diseño del estudio**

Cohorte prospectiva, observacional, de tipo analítico.

#### **b. Población**

Pacientes con DM2 que presentan diagnóstico de TBC pulmonar según criterios clínico, bacteriológico o radiológico, de acuerdo a la norma técnica MINSA 2013(25) provenientes de los centros de salud de atención primaria referidos a los hospitales de referencia del Lima Norte.

#### **Criterios de inclusión**

Paciente con diagnóstico de DM2, según American Diabetes Association 2018. (27)  
Paciente con diagnóstico reciente de TBC pulmonar (menor a un mes) Según Norma Técnica MINSA 2013 (25)  
HbA1c >7% y <9%  
Mayor de 25 años  
Consentimiento informado firmado

#### **Criterios de exclusión**

Antecedente de TBC extrapulmonar  
Resistencia probada a drogas antituberculosas.  
Infección por VIH  
Insuficiencia renal (Depuración de creatinina calculada MDRD < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)  
Uso crónico de corticoides o inmunosupresores  
Antecedente en enfermedad inmunosupresora  
Diagnóstico de cáncer o con tratamiento antineoplásico  
Alcoholismo, tabaquismo  
Gestación

### c. Muestra

La unidad de análisis es el paciente con tuberculosis y diabetes mellitus tipo 2 que ingrese al programa de TBC en esquema I y fase I de los puestos de salud de referencia de Lima Norte que corresponden al Hospital Cayetano Heredia, habiendo cumplido con los criterios de inclusión y habiendo firmado el consentimiento informado. La obtención de la muestra será por muestreo de casos consecutivos.

El tamaño de muestra calculado es de 100 participantes. 50 participantes para el grupo de expuestos (Insulina + metformina + esquema 1 tratamiento antiTBC) y 50 participantes para el grupo no expuesto (Insulina + esquema 1 tratamiento antiTBC). La referencia utilizada para el cálculo del tamaño de muestra fue un estudio de cohortes prospectiva de comparación de tratamiento con insulina + esquema antiTBC versus insulina + medicina natural + esquema antiTBC, respecto del porcentaje de baciloscopia negativa en los grupos de comparación. (26) y se hizo el cálculo mediante el sistema Open Epi, versión 3, en base a un OR 3.4, con un nivel de significancia del 95% y potencia del 80%. (Ver Anexo 1)

Para los fines del objetivo del estudio, del universo de pacientes que estando en tratamiento hipoglucemiante con las diferentes combinaciones posibles (Insulina, metformina, sulfonilureas, inhibidores SGLT-2, inhibidores DPP4, etc.), el grupo de exposición estará conformado por aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento hipoglucemiante con metformina e insulina y el grupo de no exposición serán aquellos pacientes que continúen el régimen de uso de insulina. A los pacientes no se les modificara la medicación ya establecida inicialmente por el medico endocrinólogo. Los pacientes que cambien de medicación durante el estudio (sea inicio de insulina o requerimiento de otro hipoglucemiante, no serán contados dentro del grupo de exposición y no exposición, solamente serán contados aquellos que durante todo el tratamiento del esquema antituberculoso cumplan con los criterios de grupo expuesto o no expuesto).

### d. Definición operacional de variables

| VARIABLE                         | TIPO       | ESCALA   | DEFINICION    |
|----------------------------------|------------|----------|---------------|
| <b>VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS</b> |            |          |               |
| Edad                             | Numérica   | Continua | En años       |
| Sexo                             | Categórica | Nominal  | Hombre        |
|                                  |            |          | Mujer         |
| Nivel de instrucción             | Categórica | Ordinal  | Sin nivel     |
|                                  |            |          | Primaria      |
|                                  |            |          | Secundaria    |
|                                  |            |          | Superior      |
| Estado socioeconómico (29)       | Categórica | Ordinal  | No pobre      |
|                                  |            |          | Pobre         |
|                                  |            |          | Extremo pobre |
| <b>VARIABLES CLÍNICAS</b>        |            |          |               |
| Peso (en kilogramos)             | Numérica   | Continua | Kilogramos    |
| Talla (en metros)                | Numérica   | Continua | Metros        |

|   |            |          |                                      |
|---|------------|----------|--------------------------------------|
| Índice de masa corporal (peso/talla <sup>2</sup> )      | Numérica   | Continua | Peso/talla <sup>2</sup>              |
| Circunferencia brazo (en milímetros)                    | Numérica   | Continua | Milímetros                           |
| Presión arterial (milímetros de mercurio)               | Numérica   | Discreta | Milímetros de mercurio               |
| Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)                | Numérica   | Discreta | Latidos por minuto                   |
| Frecuencia respiratoria                                 | Numérica   | Discreta | Respiraciones por minuto             |
| Oximetría de pulso                                      | Numérica   | Discreta | Porcentaje                           |
| Tiempo de diagnóstico de DM2                            | Numérica   | Discreta | Años                                 |
| Antecedentes de enfermedades                            | Categórica | Nominal  |                                      |
| Tipo de tratamiento hipoglucemiante                     | Categórica | Nominal  | Insulina                             |
|   |            |          | Insulina + metformina                |
|   |            |          | Insulina + otro hipoglucemiante oral |
|   |            |          | Hipoglucemiante oral                 |
|   |            |          | Otro                                 |
| <b>Variables bioquímicas y bacteriológicas</b>          |            |          |                                      |
| Glucosa basal   | Numérica   | Discreta |                                      |
| Glucosa capilar   | Numérica   | Discreta |                                      |
| Hemoglobina glicosilada: métodos validados por          | Numérica   | Continua | Porcentaje                           |
| Baciloscopia (Examen directo método de Ziehl - Neelsen) | Categórica | Ordinal  | Cruces                               |
| Cultivo Bacilosκόpico (Ogawa-INS)                       | Categórica | Nominal  | Positivo                             |
|   |            |          | Negativo                             |
| Prueba de sensibilidad a fármacos antiTBC               | Categórica | Nominal  | Sensible                             |
|   |            |          | Resistente                           |
| Creatinina  | Numérica   | Discreta |                                      |
| Depuración de creatinina                                | Numérica   | Discreta |                                      |
| <b>Radiografía de tórax</b>                             |            |          |                                      |
| Presencia de cavidades                                  | Categórica | Nominal  | Si                                   |
|   |            |          | No                                   |
| Numero de cavidades                                     | Categórica | Nominal  | Única                                |
|   |            |          | Múltiple                             |

### **e. Procedimiento y técnicas**

1. Se coordinará con los centros de salud de atención primaria de la red que corresponde a los centros de referencia: Hospital Cayetano Heredia; para que los casos notificados con DM2-TBC sean derivados al consultorio diferenciado DM2-TBC ubicados en cada uno de estos centros.
2. En el HCH se realizarán las evaluaciones en el consultorio diferenciado para los pacientes DM2-TBC, el cual estará ubicado en el Centro de Excelencia (CENEX).
3. En los centros de atención primaria se debe realizar el diagnóstico de TBC pulmonar basados en los criterios clínicos, baciloscópicos y radiográficos. Esto está especificado en la “Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis.” MINSA 2013. (Ver Anexo 3)
4. A los pacientes con diagnóstico de TBC pulmonar, y sin antecedente de DM2, se les debe descartar el diagnóstico de DM2 según lo recomendado en la “Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención”. MINSA 2015.
5. Se seleccionará a los pacientes con diagnóstico de DM2.
6. Se realizará comunicación telefónica semanal (personal investigador adjunto) con programa de control de tuberculosis de cada centro de salud, y se coordinará cita en consultorio diferenciado de hospitales de referencia en menos de dos semanas de inicio de tratamiento antiTBC) a casos de reciente diagnóstico DM2-TBC pulmonar.
7. En los hospitales de referencia se realizará toma de muestra de esputo para determinar de sensibilidad, muestras séricas para exámenes de hemograma completo, glucosa basal, perfil hepático, función renal (creatinina y depuración calculada mediante MDRD).
8. Se tomará una muestra sérica para valorar la hemoglobina glicosilada en el centro de referencia. El procesamiento de esta muestra se realizará en un sólo laboratorio que cumpla con los estándares que recomendados. (27)
9. Se realizará la valoración de la glucemia tres veces por semana (ayunas y 2 horas post prandial) mediante el uso de glucómetro capilar, se evaluarán a los pacientes cada semana en el consultorio diferenciado de TBC-DM2 durante el primer mes o hasta conseguir titulación de dosis de insulina. Luego del primer mes se realizará evaluación clínica quincenal y se realizará glucometría capilar semanal.
10. Las siguientes pruebas se efectuarán de manera mensual o a demanda: baciloscopia, cultivo Ogawa y radiografía de tórax. Los resultados serán evaluados de manera independiente por el jefe del Programa de control de la TBC del CENEX. En donde se describirá la presencia o no de cavidades (categorías: ausente, una cavidad, más de una cavidad), así como número de estas (única o múltiples) y se realizará el seguimiento mensual de las lesiones radiográficas.
11. La toma de muestra sérica para hemoglobina glicosilada se realizará al inicio del estudio y luego cada tres meses; se medirá glucometría capilar en ayunas y post prandial semanales a partir del segundo mes de tratamiento anti-TBC. De no conseguir un control metabólico adecuado se titulará dosis de insulina.

Para visualizar flujograma de atención: Ver Anexo 4

### **f. Aspectos éticos del estudio:**

El proyecto de investigación debe ser aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y cada participante firmara un consentimiento informado.

## **g. Plan de análisis**

Se presentará los datos clínicos, epidemiológicos, de laboratorio y de imágenes de los pacientes seleccionados en tablas y gráficos, con valores de frecuencias, medias y medianas, desviaciones estándar, intervalos Inter cuartiles, según sea el caso.

Se presentará los resultados crudos, luego corregido para edad, tiempo de enfermedad, índice de masa corporal, sexo, nivel socioeconómico y de educación.

Se realizará una comparación de los valores de los datos clínicos, epidemiológicos, de laboratorio y de imágenes, según esquema de tratamiento.

Según los esquemas de tratamiento se compararán las frecuencias de pacientes que lograron adecuado control de metabólico, características radiológicas, clínicas, y negativización del esputo, a los tres y seis meses de seguimiento

Se comparan las medias y medianas, de los valores de HbA1c al inicio del estudio, a los tres y seis meses de seguimiento.

Para la comparación de las variables cualitativas se utilizará el chi cuadrado y para las cuantitativas se utilizarán los test de student o Mann Whitney según su distribución normal o no normal, así como las medias o medianas respectivamente.

Se considerará como estadísticamente significativo si la  $p < 0,05$ .

## **5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: seventh edition. 2015.  
[http://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones\\_ficheros/95/IDF\\_Atlas\\_2015\\_SP\\_WEB\\_oct2016.pdf](http://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF_Atlas_2015_SP_WEB_oct2016.pdf)
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: sixth edition. 2013.  
[http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
3. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucosa in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3(1): 1-7.
4. Ugarte-Gil C, Moore DAJ. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: problema aún sin resolver. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014; 31(1):137-42.
5. Martinez N and Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *Eur. J. Immunol*. 2014; 44(3): 617–626.
6. Fernandez R, Diaz A, D'Átilia L, Bongiovanni B, Santucci N, Bertola D, et al. An adverse immune-endocrine profile in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Tuberculosis*. 2016; (101):95-101.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: 2016.  
[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
8. Ministerio de Salud. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2015. <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/tbc/asistbc.pdf>
9. Howard F. Root, M.D. The association of diabetes and tuberculosis. *Epidemiology, Pathology, Treatment and Prognosis*. *N Engl J Med*. 1934; 210(1):1-13.
10. Leung C, Yew W, Mok T, Lau K, Wong C, Chau C, et al. Effects of diabetes mellitus on the clinical presentation and treatment response in tuberculosis. *Respirology*. 2017; 22(6): 1225-1232.

11. Marupuru S, Senapati P, Pathadka S, Miraj S, Unnikrishnana MK, Manub MK. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary healthcare facility. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(3):312-316.
12. Hemanth K, Chandrasekaran K, Kannan T, Lakshmi A, Lavanya J, Sudha V, Swaminathan S, Ramachandran G. Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73(1): 65-70.
13. Harries A, Kumar A, Satyanarayan S, Lind Y, Zacharia R, Lonroth K and Kapur A. Trans R. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. *Soc Trop Med Hyg.* 2016; 110(3): 173-179.
14. Riza A, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Van de Vijver S, Panduru N, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(9):740-753.
15. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart J, Kapur A, Lonroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med.* 2011; 9: 81.
16. Sindhuri A, Vinay M, Bhagyashri P, Ajith E. Glycemic control and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sub-Saharan African Journal of Medicine.* 2015; 2(1):5-9.
17. Pin-Hui Lee, Han Fu, Ting-Chun Lai, Chen-Yuan Chiang, Chang-Chuan Chan, Hsien-Ho Lin. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study *PLOS Med.* 2016; 13(8): 1-15.
18. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of Poor Glycemic Control in Newly Diagnosed Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis and Type-2 Diabetes Mellitus. *Iran J Med Sci.* 2017; 42(2):144-151.
19. Restrepo BI. Metformin: Candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients, *Tuberculosis.* 2016; 1-4
20. Vashisht R, Brahmachari S. Metformin as a potential combination therapy with existing front-line antibiotics for Tuberculosis. *J Transl Med.* 2015; 13: 83.
21. Singhal A, Jie L, Kumar, Hong G, Leow M, Paleja B, Tsenova L, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med.* 2014; 6(263):1-11.
22. Lee, Y, et al. The effect of metformin on culture conversion in tuberculosis patients with diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2018;33:933-940
23. Marupuru, S, Senapati P, Pathadka S, Miraj S, Unnikrishnan M, Manu M. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary healthcare facility. *braz j infect dis.* 2017; 21(3):312-316.
24. Degner N, Wang JY, Golub J, Karakousis P. Metformin use reverses the increased mortality associated with diabetes mellitus during tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(2):198-205.
25. Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Aprobada con Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSA. (8-11-2013). Disponible en <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
26. Gungcan S, Ligong Z. Effects on type 2 diabetes complicated with pulmonary tuberculosis: regiment of insulin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol versus the regiment plus Qi-boosting and Yin-nourishing decoction of Traditional Chinese Medicine. *J. Tradit.Chin.Med.* 2015; 35(3):260-265.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(1).
28. Frauke R. The Bandim TBscore-reability, further development and evaluation of potential uses. *Global Health Action* 2014, 7: 1-13

29. The World Bank. Poverty and Shared Prosperity 2016. Disponible en <http://www.worldbank.org/en/publication/poverty-and-shared-prosperity>.

## 6. CRONOGRAMA

| <b>PASO</b>   | <b>DURACIÓN</b> |
|---|-----------------|
| Aprobación facultad medicina UPCH                               | 1 mes           |
| Aprobación comité de ética HCH                                  | 1 mes           |
| Recolección de la muestra en hospitales de referencia           | 1.5 años        |
| Seguimiento de pacientes de muestra recolectada durante 6 meses | 2 años          |
| Análisis estadístico  | 1 mes           |
| Redacción e informe final.                                      | 1 mes           |

## 7. PRESUPUESTO

| <b>PRESUPUESTO</b>         | Numero | Unidad   | Costo Unitario (NS/.) | Total (NS/.)    |
|----------------------------|--------|--|-----------------------|-----------------|
| <b>Recursos Humanos</b>    |        |  |                       |                 |
| Investigador principal     | 312    | horas  | 24000.00              | 24000.00        |
| Otros investigadores       | 312    | horas  | 12000.00              | 12000.00        |
| Asesores                   | 120    | horas  | 4000.00               | 4000.00         |
| Estadístico                | 20     | horas  | 100.00                | 2000.00         |
| <b>Recursos materiales</b> |        |  |                       |                 |
| Computadora                | 1      | Computadora portátil   | 0.00                  | 3500.00         |
| Impresora                  | 1      | Impresora en blanco y negro  | 0.00                  | 200.00          |
| Tinta de impresora         | 2      | Tinta negra  | 10.00                 | 20.00           |
| Papel bond                 | 2      | Paquete 500 hojas  | 18.00                 | 36.00           |
| Lapiceros                  | 10     | Lapicero azul  | 0.80                  | 8.00            |
| Mascarillas                | 50     | Mascarillas 3M (investigadores)  | 7.00                  | 350.00          |
| <b>Servicios</b>           |        |  |                       |                 |
| Glucosa capilar            | 3500   | Tira reactiva Accu check   | 1.6                   | 5600.00         |
| Glucómetro                 | 12     | Glucometro Accu check  | 90.00                 | 1080.00         |
| Hemoglobina glicosilada    | 300    | Laboratorio San Marcos (Bio-Rad Laboratories Ion exchange HPLC) NGSP aprobado. | 25.00                 | 7500.00         |
| Fotocopias                 | 300    | Servicio privado   | 0.1                   | 30.00           |
| <b>Otros</b>               |        |  |                       |                 |
| Transporte                 | 20     | Taxi   | 15.00                 | 300.00          |
| <b>TOTAL</b>               |        |  |                       | <b>60624.00</b> |

**8. ANEXOS**  
**ANEXO 1**

| <b>Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico</b>                  |               |               |                      |
|--|---------------|---------------|----------------------|
| Nivel de significación de dos lados(1-alpha)                                       |               |               | 95                   |
| Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)                                      |               |               | 80                   |
| Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto                                |               |               | 1                    |
| Porcentaje de No Expuestos positivos   |               |               | 37                   |
| Porcentaje de Expuestos positivos  |               |               | 67                   |
| Odds Ratio:  |               |               | 3.4                  |
| Razón de riesgo/prevalencia  |               |               | 1.8                  |
| Diferencia riesgo/prevalencia  |               |               | 30                   |
|  | <b>Kelsey</b> | <b>Fleiss</b> | <b>Fleiss con CC</b> |
| Tamaño de la muestra - Expuestos   | 45            | 44            | 50                   |
| Tamaño de la muestra- No expuestos   | 45            | 44            | 50                   |
| Tamaño total de la muestra   | 90            | 88            | 100                  |
| <b>Referencias</b>   |               |               |                      |
| Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15    |               |               |                      |
| Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19  |               |               |                      |
| CC= corrección de continuidad  |               |               |                      |
| Los resultados se redondean por el entero más cercano                              |               |               |                      |
| Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas. |               |               |                      |
| Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort         |               |               |                      |
| Imprimir desde el navegador con ctrl-P   |               |               |                      |
| o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa                            |               |               |                      |

**ANEXO 2**

**SCORE CLINICO PARA TUBERCULOSIS PULMONAR: TB SCORE II**

|                                       | <b>TBscore</b> | <b>TBscore II</b> |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|
| <b>Symptoms</b>                       |                |                   |
| Cough                                 | 1              | 1                 |
| Haemoptysis                           | 1              | —                 |
| Dyspnoea                              | 1              | 1                 |
| Chest pain                            | 1              | 1                 |
| Night sweats                          | 1              | —                 |
| <b>Signs</b>                          |                |                   |
| Anaemia                               | 1              | 1                 |
| Pulse >90 beats/min                   | 1              | —                 |
| Positive finding at lung auscultation | 1              | —                 |
| Temperature >37°C                     | 1              | —                 |
| BMI <18 kg/m <sup>2</sup>             | 1              | 1                 |
| BMI <16 kg/m <sup>2</sup>             | 1              | 1                 |
| MUAC <220 mm                          | 1              | 1                 |
| MUAC <200 mm                          | 1              | 1                 |
| Total number of points possible       | 13             | 8                 |

BMI = body mass index; MUAC = mid-upper arm circumference.

ANEXO 3

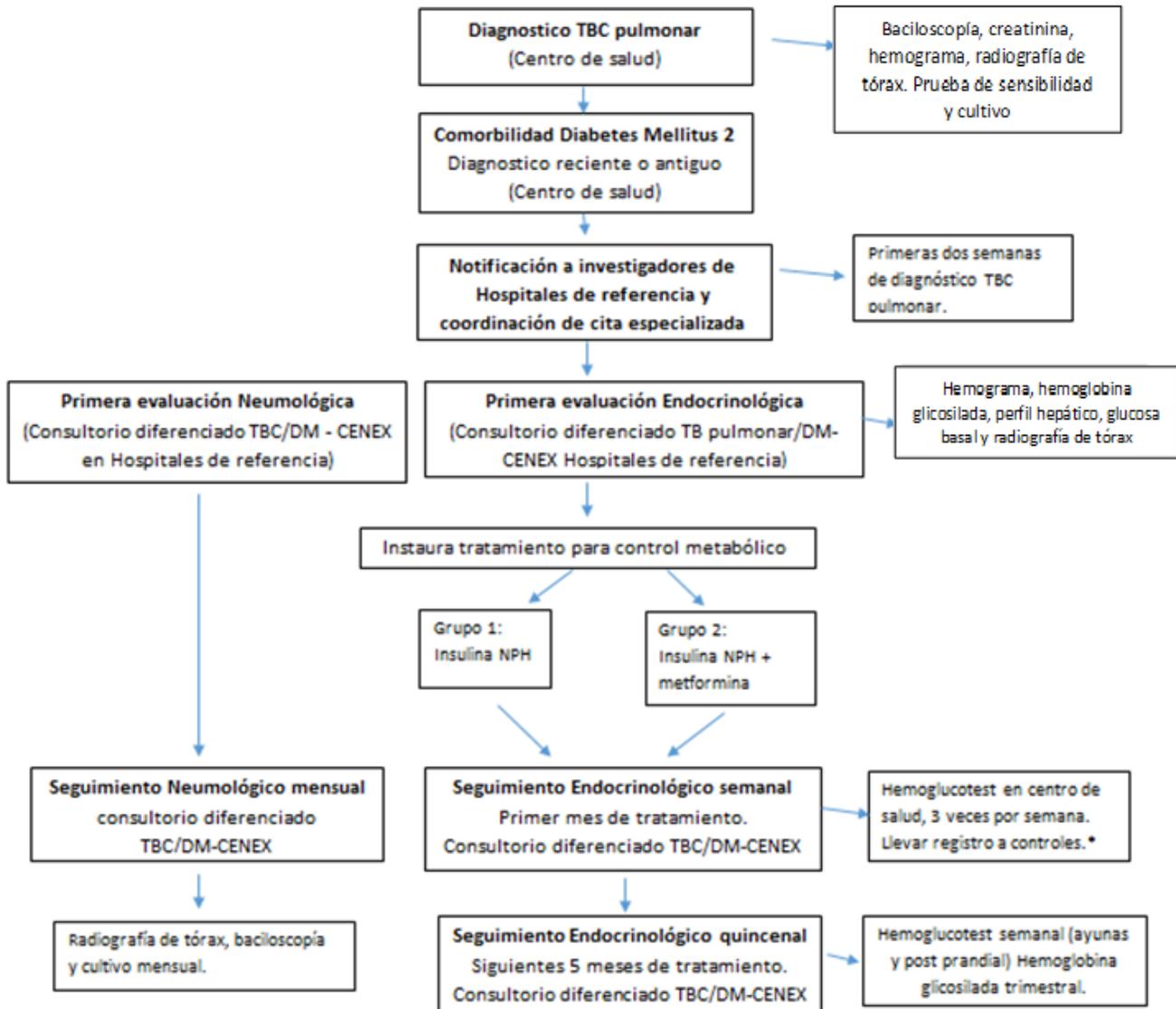
TABLA DE MONITOREO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS SENSIBLE (NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LAS PERSONAS AFECTADAS POR TUBERCULOSIS - MINSA 2013)

Tabla 11: Monitoreo del tratamiento de la TB sensible

| Procedimientos                              | Estudio basal | Meses de tratamiento |   |   |   |   |   |
|---|---------------|----------------------|---|---|---|---|---|
|   |               | 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Hemograma completo                          | X             |                      |   |   |   |   |   |
| Glicemia en ayunas                          | X             |                      |   |   |   |   |   |
| Creatinina                                  | X             |                      |   |   |   |   |   |
| Perfil hepático                             | X             |                      | X |   |   |   |   |
| Prueba rápida o ELISA para VIH 1-2          | X             |                      |   |   |   |   |   |
| Prueba de embarazo (mujeres en edad fértil) | X             |                      |   |   |   |   |   |
| Radiografía de tórax                        | X             |                      | X |   |   |   | X |
| Prueba de sensibilidad rápida a H y R       | X             |                      |   |   |   |   |   |
| Baciloscopia de esputo de control           |               | X                    | X | X | X | X | X |
| Cultivo de esputo                           |               |                      |   |   |   |   | X |
| Evaluación por enfermería                   | X             | X                    | X | X | X | X | X |
| Evaluación por médico tratante              | X             | X                    | X |   |   |   | X |
| Evaluación por servicio social              | X             |                      | X |   |   |   | X |
| Evaluación por psicología                   | X             |                      | X |   |   |   | X |
| Consejería por nutrición                    | X             |                      | X |   |   |   | X |
| Control por planificación familiar          | X             |                      | X |   |   |   | X |
| Control de peso                             | X             | X                    | X | X | X | X | X |

ANEXO 4

FLUXOGRAMA DE ATENCION Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LA COMORBILIDAD TBC PULMONAR Y DIABETES MELLITUS 2



**ANEXO 5: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**I.DATOS GENERALES:**

|             |               |     |              |                  |
|-------------|---------------|-----|--------------|------------------|
| Apellidos   |               |     | Nombre (1er) | Historia Clínica |
| Sexo        | F. nacimiento | DNI | Teléfonos    | Fecha de ingreso |
| F ( ) M ( ) | / /           |     |              | / /              |

**II.ANTECEDENTES:**

|                           |                            |  |                            |  |
|---------------------------|----------------------------|--|----------------------------|--|
| Tipo de diabetes          | Fecha de diagnóstico       | ≥ 3 atenciones en último año por Endocrinología? |                            |  |
| 1 ( ) 2 ( ) Otro:         | / /                        | HNCH ( ) Otro centro ( ) No ( )                  |                            |  |
| Complicaciones agudas     | Contacto TBC               | Situación de contacto                            | Retinopatía                |  |
| CAD ( ) EHH ( ) Hipo ( )  | Si ( ) No ( )              | Curado ( ) Fallecido ( )                         | Si ( ) No ( ) No Eval ( )  |  |
| Nefropatía / Microalbum   | Neuropatía sensitiv-motora | HTA  | Dislipidemia               |  |
| Si ( ) No ( ) No Eval ( ) | Si ( ) No ( ) No Eval ( )  | Si ( ) No ( )                                    | Si ( ) No ( )              |  |
| IAM / Enf. coronaria      | ACV                        | Enf.Art. Periférica(EAP)                         | Tabaco                     |  |
| Si ( ) No ( )             | Si ( ) No ( )              | Si ( ) No ( ) No Eval ( )                        | Si ( ) No ( )              |  |
| Drogas                    | Contacto biomasa           | Trabajo en minas                                 | Tiempo exposición          |  |
| Si ( ) No ( )             | Si ( ) No ( )              | Si ( ) No ( )                                    | (paq/año o años laborados) |  |

**III.TRATAMIENTO ACTUAL:**

|               |                        |               |               |
|---------------|------------------------|---------------|---------------|
| Sólo dieta    | Metformina             | Sulfonilureas | Insulina      |
| Si ( ) No ( ) | Si ( ) No ( )          | Si ( ) No ( ) | Si ( ) No ( ) |
| IECA / ARA    | Aspirina / Clopidogrel | Estatinas     | Fibratos      |
| Si ( ) No ( ) | Si ( ) No ( )          | Si ( ) No ( ) | Si ( ) No ( ) |

**IV.INGRESO:**

|       |      |                  |                |             |                  |
|-------|------|------------------|----------------|-------------|------------------|
| Talla | Peso | Presión Arterial | Frec. Cardíaca | Temperatura | F. Inicio úlcera |
|       |      |                  |                |             | / /              |

**V.EVALUACIÓN CLÍNICA: TB SCORE II**

| SINTOMAS       |        |        | SIGNOS              |        |        |
|----------------|--------|--------|---------------------|--------|--------|
| Tos            | SI ( ) | NO ( ) | Anemia              | SI ( ) | NO ( ) |
| Disnea         | SI ( ) | NO ( ) | IMC <18             | SI ( ) | NO ( ) |
| Dolor torácico | SI ( ) | NO ( ) | IMC <16             | SI ( ) | NO ( ) |
|                |        |        | Circ. Brazo < 220mm | SI ( ) | NO ( ) |
|                |        |        | Circ. Brazo <200 mm | SI ( ) | NO ( ) |

**VI.DATOS DE LABORATORIO AL INGRESO:**

|                |     |               |  |         |             |               |  |
|----------------|-----|---------------|--|---------|-------------|---------------|--|
| Glucosa        |     | Hemoglobina   |  | TGO/TGP |             | Sodio         |  |
| HbA1c          |     | Leucocitos    |  | BT / BD |             | Potasio       |  |
| PCR            |     | Plaquetas     |  | FA      |             | Colesterol    |  |
| VSG            |     | VIH           |  | GGT     |             | Triglicéridos |  |
| Proteínas tot. |     | Creatinina    |  | TP      |             | HDL           |  |
| Albumina       |     | HCG-B (mujer) |  | INR     |             | LDL           |  |
| Fecha BK       | / / | Positivo:     |  |         | Negativo:   |               |  |
| Cultivo BK     | / / | Sensibilidad  |  |         | Resistencia |               |  |

**VII.EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA:**

|                       | Radiografía |        | Localización          |  |                       |  |
|-----------------------|-------------|--------|-----------------------|--|-----------------------|--|
| Lesiones cavitarias   | SI ( )      | NO ( ) | Lóbulo Derecho        |  | Lóbulo Izquierdo      |  |
| # lesiones cavitarias |             |        | Superior (# lesiones) |  | Superior (# lesiones) |  |
| Lesión igual ó > 3cm  | SI ( )      | NO ( ) | Inferior (# lesiones) |  | Inferior (# lesiones) |  |

**VII. TRATAMIENTO:**

|                   |       |            |               |
|-------------------|-------|------------|---------------|
| Diabetes          | Dosis | Frecuencia | Observaciones |
|                   |       |            |               |
| Anti tuberculosos | Dosis | Frecuencia | Observaciones |
|                   |       |            |               |

**VIII. SEGUIMIENTO**

|                             | Consulta 1 | Consulta 2 | Consulta 3 | Consulta 4 | Consulta 5 | Consulta 6 |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Fecha</b>                |            |            |            |            |            |            |
| <b>Peso</b>                 |            |            |            |            |            |            |
| <b>IMC</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>Per. Brazo (mm)</b>      |            |            |            |            |            |            |
| <b>Esquema TBC</b>          |            |            |            |            |            |            |
| <b>Metformina(si/no)</b>    |            |            |            |            |            |            |
| <b>Insulina (dosis/kg)</b>  |            |            |            |            |            |            |
| <b>Estatinas/fibratos</b>   |            |            |            |            |            |            |
| <b>Bk</b>                   |            |            |            |            |            |            |
| <b>Cultivo</b>              |            |            |            |            |            |            |
| <b>HbA1c</b>                |            |            |            |            |            |            |
| <b>Hemoglobina</b>          |            |            |            |            |            |            |
| <b>Leucocitos</b>           |            |            |            |            |            |            |
| <b>PCR</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>Creatinina</b>           |            |            |            |            |            |            |
| <b>TGO</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>TGP</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>F. alcalina</b>          |            |            |            |            |            |            |
| <b>GGT</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>Proteínas tot.</b>       |            |            |            |            |            |            |
| <b>Albumina</b>             |            |            |            |            |            |            |
| <b>TP</b>                   |            |            |            |            |            |            |
| <b>INR</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>Colesterol</b>           |            |            |            |            |            |            |
| <b>LDL</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>HDL</b>                  |            |            |            |            |            |            |
| <b>Triglicéridos</b>        |            |            |            |            |            |            |
| <b>TB-SCORE</b>             |            |            |            |            |            |            |
| <b>RX. Tórax</b>            |            |            |            |            |            |            |
| <b># cavitaciones</b>       |            |            |            |            |            |            |
| <b># de cav. &gt; 3 cm</b>  |            |            |            |            |            |            |
| <b>Localización cav.</b>    |            |            |            |            |            |            |
| Derecha (# de cav.)         |            |            |            |            |            |            |
| <b>Superior (# de cav.)</b> |            |            |            |            |            |            |
| <b>Inferior (# de cav.)</b> |            |            |            |            |            |            |
| Izquierda (# cav.)          |            |            |            |            |            |            |
| <b>Superior (# de cav.)</b> |            |            |            |            |            |            |
| <b>Inferior (# de cav.)</b> |            |            |            |            |            |            |

|                             | Consulta 7 | Consulta 8 | Consulta 9 | Cons. 10 | Cons. 11 | Cons. 12 |
|-----------------------------|------------|------------|------------|----------|----------|----------|
| <b>Fecha</b>                |            |            |            |          |          |          |
| <b>Peso</b>                 |            |            |            |          |          |          |
| <b>IMC</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Per. Brazo (mm)</b>      |            |            |            |          |          |          |
| <b>Esquema TBC</b>          |            |            |            |          |          |          |
| <b>Metformina(si/no)</b>    |            |            |            |          |          |          |
| <b>Insulina (dosis/kg)</b>  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Estatinas/fibratos</b>   |            |            |            |          |          |          |
| <b>Bk</b>                   |            |            |            |          |          |          |
| <b>Cultivo</b>              |            |            |            |          |          |          |
| <b>HbA1c</b>                |            |            |            |          |          |          |
| <b>Hemoglobina</b>          |            |            |            |          |          |          |
| <b>Leucocitos</b>           |            |            |            |          |          |          |
| <b>PCR</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Creatinina</b>           |            |            |            |          |          |          |
| <b>TGO</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>TGP</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>F. alcalina</b>          |            |            |            |          |          |          |
| <b>GGT</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Proteínas tot.</b>       |            |            |            |          |          |          |
| <b>Albumina</b>             |            |            |            |          |          |          |
| <b>TP</b>                   |            |            |            |          |          |          |
| <b>INR</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Colesterol</b>           |            |            |            |          |          |          |
| <b>LDL</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>HDL</b>                  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Triglicéridos</b>        |            |            |            |          |          |          |
| <b>TB-SCORE</b>             |            |            |            |          |          |          |
| <b>RX. Tórax</b>            |            |            |            |          |          |          |
| <b># cavitaciones</b>       |            |            |            |          |          |          |
| <b># de cav. &gt; 3 cm</b>  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Localización cav.</b>    |            |            |            |          |          |          |
| <b>Derecha (# de cav.)</b>  |            |            |            |          |          |          |
| <b>Superior (# de cav.)</b> |            |            |            |          |          |          |
| <b>Inferior (# de cav.)</b> |            |            |            |          |          |          |
| <b>Izquierda (# cav.)</b>   |            |            |            |          |          |          |
| <b>Superior (# de cav.)</b> |            |            |            |          |          |          |
| <b>Inferior (# de cav.)</b> |            |            |            |          |          |          |