



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

PREDIABETES EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR
MODERADA-EXTENSIVA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

BRUNO ANTONIO MARTEL CHAVEZ

LIMA – PERÚ

2023

Asesor:

César Ugarte Gil, MD, MSc, PhD¹

Co-Asesora:

Carole D. Mitnick, Sc.M, Sc.D²

Afiliaciones institucionales:

¹Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt and School of Medicine
at Universidad Peruana Cayetano Heredia.

²Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School,
Boston, MA, USA.

JURADO DE TESIS

DR. ANDRES GUILLERMO LESCANO GUEVARA

PRESIDENTE

MG. JESUS EDUARDO PEINADO RODRIGUEZ

VOCAL

DR. RODRIGO MARTIN CARRILLO LARCO

SECRETARIO

A mi **hijo**:

Reynaldo, por darle sentido a mi existencia.

AGRADECIMIENTOS:

A mis honorables asesores, Carole Mitnick y César Ugarte, por compartir sus valiosos conocimientos y experiencias académicas. A Segundo León, cuyo apoyo y consejos me permitieron perseverar y concluir la maestría. A Leonid Lecca, por depositar su confianza en mí y darme la oportunidad de realizar este trabajo.

A todo el equipo del proyecto HIRIF, que trabajaron por más de cinco años para que este proyecto se desarrolle exitosamente, y que permitieron el uso de la base de datos para desarrollar la presente investigación.

A todos los participantes del estudio HIRIF, por su incomparable contribución.

A Socios En Salud Sucursal Perú que continuamente me brinda oportunidades de desarrollo, y por financiar parcialmente mis estudios de esta maestría.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Este trabajo de investigación fue parcialmente financiado por Socios En Salud
Sucursal Perú.

PREDIABETES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR MODERADA-EXTENSIVA

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%	8%	2%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.slideshare.net Fuente de Internet	1 %
2	revistamedicaderosario.org Fuente de Internet	<1 %
3	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
4	cybertesis.urp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
5	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
6	www.msmanuals.com Fuente de Internet	<1 %
7	www.studocu.com Fuente de Internet	<1 %
8	www.bd.com Fuente de Internet	<1 %

9	Martínez Ayala Pedro. "Actividad bacteriostática en sangre total contra mycobacterium tuberculosis en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 como marcador de disfunción inmunológica", TESIUNAM, 2014 Publicación	<1 %
10	Submitted to Universidad Cooperativa de Colombia Trabajo del estudiante	<1 %
11	catalogoinsp.mx Fuente de Internet	<1 %
12	Submitted to Universidad San Ignacio de Loyola Trabajo del estudiante	<1 %
13	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
14	epdf.pub Fuente de Internet	<1 %
15	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Trabajo del estudiante	<1 %
16	repositorio.usanpedro.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
17	scielosp.org Fuente de Internet	<1 %

18	Nathella Pavan Kumar, Kadar Moideen, Vaithilingam V Banurekha, Dina Nair, Subash Babu. "Plasma Proinflammatory Cytokines Are Markers of Disease Severity and Bacterial Burden in Pulmonary Tuberculosis", Open Forum Infectious Diseases, 2019 Publicación	<1 %
19	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
20	patents.google.com Fuente de Internet	<1 %
21	bibliotecadigital.exactas.uba.ar Fuente de Internet	<1 %
22	app.hemotrial.es Fuente de Internet	<1 %
23	qdoc.tips Fuente de Internet	<1 %
24	Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS Trabajo del estudiante	<1 %
25	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	<1 %
26	repositorio.ug.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
27	documents.tips Fuente de Internet	

		<1 %
28	www.fischel.co.cr Fuente de Internet	<1 %
29	stopalaobesidad.com Fuente de Internet	<1 %
30	cris.continental.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
31	es.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
32	repositorio.uasb.edu.bo:8080 Fuente de Internet	<1 %
33	repositorio.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
34	revistas.unal.edu.co Fuente de Internet	<1 %
35	riucv.ucv.es Fuente de Internet	<1 %
36	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
37	www.scielo.org.co Fuente de Internet	<1 %
38	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
39	repositorio.upeu.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
40	sostelemedicina.ucv.ve Fuente de Internet	<1 %
41	www.clinicaltrialsregister.eu Fuente de Internet	<1 %
42	www.revespcardiol.org Fuente de Internet	<1 %

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTAMIENTO DE LA INVESTIGACION.....	3
2.1 Planteamiento del problema	3
2.2 Justificación del Estudio.....	4
3. MARCO TEÓRICO	6
3.1 Tuberculosis, diagnóstico y extensión de la enfermedad.....	6
3.2 Prediabetes y diagnóstico	7
3.3 Hiperglicemia por estrés.....	7
3.4 Tuberculosis y el rol de las citocinas	9
3.5 Tuberculosis y prediabetes	10
4. OBJETIVOS.....	13
4.1 Objetivo General:.....	13
4.2 Objetivos secundarios	13
5. METODOLOGIA	14
5.1 Diseño del estudio.....	14
5.2 Población.....	14
5.3 Muestra	15
5.3.1 Criterios de selección	15
5.4 Operacionalización de variables	18
5.5 Procedimientos y técnicas.....	18
5.6 Consideraciones éticas	23
5.7 Plan de análisis	24
6. RESULTADOS.....	26
7. DISCUSIÓN	29
8. CONCLUSIONES.....	39
9. RECOMENDACIONES.....	40

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
--	-----------

11. ANEXOS	
-------------------	--

RESUMEN

Introducción: La prediabetes es frecuente en pacientes con tuberculosis pulmonar (PTB), comúnmente asociada a una hiperglicemia inducida por estrés como consecuencia de la infección por tuberculosis. A diferencia de la diabetes mellitus (DM), la asociación entre la prediabetes y la extensión de la TBP ha sido poco explorada. Este estudio tiene como objetivo evaluar la asociación entre la prediabetes y la extensión de TBP en pacientes recién diagnosticados con TBP sensible a fármacos.

Métodos: Incluimos 180 adultos enrolados en el estudio primario, ensayo clínico de fase II de altas dosis de rifampicina realizado en Lima, Perú, entre 2013 y 2015. Todos los participantes tenían TBP recién diagnosticada, sin tratamiento previo, baciloscopia positiva ($\geq 2+$), aislamientos susceptibles a isoniazida y rifampicina según GenoType MTBDRplus 2.0. Excluimos a participantes sin evaluación basal de radiografía de tórax (RT) o resultados de hemoglobina glicosilada (HbA1c), y con resultados de HbA1c $>6.4\%$. La variable HbA1c se dicotomizó en normoglicemia ($<5,7\%$) y prediabetes ($5,7-6,4\%$), y la extensión de la TBP determinada por la lectura de la RT se dicotomizó en limitada y moderada-extensiva. La asociación principal se determinó con regresión de Log-Poisson (robusta) para determinar la razón de prevalencia (PR), y se ajustó por variables confusoras: sexo; edad; IMC; hemoglobina y estado de VIH.

Resultados: Excluimos cuatro participantes del análisis: tres no contaban con resultados de HbA1c y/o evaluación de RT, y uno tenía HbA1c $>6.4\%$. En el presente estudio encontramos una prevalencia de prediabetes de $17,1\%$, y una extensión de TBP moderada extensiva más frecuente que la TBP limitada (59.1%

vs 40.9%, respectivamente). Finalmente, encontramos que la prevalencia de TBP moderada-extensiva en participantes con prediabetes es 32% mayor que en participantes con normoglicemia (PR:1.32; IC: 1.01-1.72, $p=0.043$).

Conclusiones: En el presente estudio encontramos que la prediabetes es prevalente (17%) en personas recién diagnosticados con TBP sensible a fármacos, y se asocia a una TBP moderada-extensa. Al ser un estudio transversal, no podemos determinar la dirección de esta asociación. Estudios longitudinales ayudarían a comprender mejor esta asociación y su impacto en las manifestaciones clínicas, éxito del tratamiento de TB y recuperación post tratamiento.

Palabras claves: Prediabetes, tuberculosis, extensión de la tuberculosis

ABSTRACT

Background: Prediabetes is frequent in patients with pulmonary tuberculosis (PTB), commonly associated with stress-induced hyperglycemia as a consequence of tuberculosis infection. Unlike for diabetes mellitus (DM), the association between prediabetes and the extension of PTB has been little explored. This study aims to evaluate the association between prediabetes and the extension of PTB in patients with newly diagnosed drug-susceptible PTB.

Methods: We included 180 adults enrolled in the parent study, phase II trial of high-dose rifampin conducted in Lima, Peru, between 2013 and 2015. All participants had newly diagnosed PTB, previously untreated, smear-positive ($\geq 2+$), isolates susceptible to isoniazid and rifampicin according to GenoType MTBDRplus 2.0. We exclude participants without baseline chest X-ray (CXR) evaluation or glycosylated hemoglobin (HbA1c) results, and with HbA1c results $>6.4\%$. The HbA1c variable was dichotomized into euglycemia ($<5.7\%$) and prediabetes ($5.7\text{--}6.4\%$), and the extension of PTB determined by the CXR reading was dichotomized into limited and moderate-extensive. The main association was determined with Log-Poisson regression (robust) to determine the prevalence ratio (PR), and was adjusted for confounding variables: sex; age; BMI; hemoglobin and HIV status.

Results: We excluded four participants from the analysis: three had no HbA1c results and/or CXR evaluation, and one had HbA1c $>6.4\%$. In the present study we found a prevalence of prediabetes of 17.1% , and a more frequent TB extent of moderate-extensive than limited (59.1% vs 40.9% , respectively). Finally, we found that the prevalence of moderate-extensive PTB in participants with prediabetes is

32% higher than in participants with euglycemia (PR: 1.32; CI: 1.01-1.72, p=0.043).

Conclusion: In this study we found that prediabetes is prevalent (17%) in people with newly diagnosed drug-susceptible PTB, and is associated with moderate-extensive PTB. As a cross-sectional study, we cannot determine the direction of this association. Longitudinal studies would help to better understand this association and its impact on clinical manifestations, TB treatment success and post-treatment recovery.

Key words: Prediabetes, tuberculosis, extensive tuberculosis

1. INTRODUCCIÓN

La prediabetes es un estado intermedio entre los niveles de glicemia por encima del valor normal y por debajo de diabetes, y que define un estado de riesgo para desarrollar diabetes mellitus (DM)(1). La asociación entre la DM y la tuberculosis es conocida. Las personas con DM tienen tres veces mayor riesgo de desarrollar tuberculosis que aquellas sin DM, posiblemente asociado a que la DM afecta directamente las respuestas inmunitarias necesarias para contrarrestar la proliferación del *M. tuberculosis* (2). En contraste con la DM, no existe suficiente evidencia para determinar si la prediabetes aumenta la susceptibilidad a la proliferación del *M. Tuberculosis*. No obstante, la prediabetes es una manifestación frecuente en personas con tuberculosis pulmonar (TBP)(3,4), comúnmente asociada a una hiperglicemia inducida por estrés a consecuencia de la infección por tuberculosis(5), y cuyos valores glicémicos generalmente se normalizan entre el tercer y sexto mes de iniciado el tratamiento contra la tuberculosis(6–8).

Es bien conocido que la DM es uno de los factores que altera la manifestación de la tuberculosis, por ejemplo, aumenta el riesgo de fracaso, recaída y muerte(9), asimismo, el mal control de glicemia en pacientes con DM y TBP se asocia a hallazgos radiológicos atípicos(10,11); positividad de baciloscopía y conversión bacteriológica lenta(12). No obstante, poco se conoce si la prediabetes también se asocia a manifestaciones más severas de tuberculosis o a la extensión de la TBP. Pocos estudios han evaluado los riesgos asociados a la prediabetes en pacientes con tuberculosis(13,14), y su relación con la severidad de la tuberculosis(15,16). El propósito del presente trabajo de investigación es evaluar si la prediabetes se asocia

a la extensión de la TBP en pacientes con tuberculosis sensible al tratamiento.

2. PLANTAMIENTO DE LA INVESTIGACION

2.1 Planteamiento del problema

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tuberculosis es una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo y la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso. En el 2021, la tuberculosis causó 1.6 millones de muertes, y se estima que 10.6 millones de personas enfermaron de tuberculosis en todo el mundo. Ese mismo año Perú notificó 25,700 casos (incidencia 76 por 100 000 habitantes) (17). Por otro lado, se estima que en el 2021 a nivel global más de 537 millones de personas desarrollaron diabetes, y 541 millones de adultos tenían prediabetes(18), de las cuales la gran mayoría provenía de países de bajos y medianos ingresos. Una proyección estadística estimó que para el año 2045 alrededor de 730 millones de adultos a nivel mundial tendrían prediabetes(18). En el Perú un estudio representativo realizado entre 2010 y 2012 mostró una prevalencia nacional de prediabetes de 22.4% y una prevalencia de 24.9% a nivel de Lima Metropolitana(19).

La DM es prevalente en pacientes con tuberculosis (15.3% a nivel global)(20). Las personas con DM tienen tres veces mayor riesgo de desarrollar tuberculosis que aquellas sin DM(2). La DM se asocia a malos resultados en el tratamiento de la tuberculosis y mortalidad(21). Las personas con tuberculosis y DM tienen casi el doble (RR:1.89) de probabilidad de morir durante el tratamiento de la tuberculosis, y tienen un riesgo cuatro veces mayor (RR:3.89) de recaída de tuberculosis después de completar el tratamiento(9,22). En el Perú, la DM es la comorbilidad más frecuente en pacientes con tuberculosis(23). Los pacientes con TBP y DM frecuentemente presentan síntomas y hallazgos radiológicos atípicos como más

lesiones y cavidades pulmonares(10,11,24); positividad de baciloscopía y conversión bacteriológica lenta(12), así como su impacto negativo en la severidad de la tuberculosis y desenlaces desfavorables(25,26). En contraste con la DM, la prediabetes es frecuente en pacientes con tuberculosis(3,4). En el Perú estudios han reportado una prevalencia de prediabetes entre 13.7% y 30.9% en pacientes con tuberculosis(27,28). La prediabetes en la tuberculosis probablemente se asocie a una hiperglicemia por estrés como consecuencia de la respuesta proinflamatoria del organismo ante la enfermedad por TB(5,29). No obstante, algunos estudios concluyeron que la hiperglicemia en pacientes con tuberculosis se manifiesta transitoriamente, y los valores de glicemia regresan a sus niveles normales entre tres a seis meses de iniciado el tratamiento contra la tuberculosis(6–8). Sin embargo, estos estudios no evaluaron si la presencia de prediabetes durante la enfermedad de TBP se asocia a manifestaciones clínicas más severas o a la extensión de la TBP.

2.2 Justificación del Estudio

La DM es uno de los cinco factores de riesgo principales que impulsan la epidemia de tuberculosis a nivel mundial(22), por lo que una mejor prevención y atención de la diabetes potencialmente reduciría la carga mundial de la tuberculosis(30). La DM aumenta el riesgo de fracaso, recaída y muerte por tuberculosis (9,21), y el riesgo de gravedad de la enfermedad, como hallazgos radiológicos atípicos como lesiones y cavidades pulmonares(10,11,24); baciloscopía positiva y conversión bacteriológica lenta(12); y su impacto negativo sobre tratamiento y cura para la tuberculosis(24–26). Por su lado, la asociación entre la prediabetes y tuberculosis ha sido evaluada por múltiples estudios, la mayoría de estos coinciden en que la prediabetes es frecuente en pacientes con tuberculosis(3,4,14), incluidos los

estudios realizados en el Perú(27,28). La prediabetes en la tuberculosis está comúnmente asociada a una hiperglicemia por estrés como consecuencia de la respuesta proinflamatoria del organismo ante la enfermedad por TB(5,29). No obstante, a diferencia de la DM, existe limitada evidencia que ayude a determinar si la prediabetes durante la enfermedad de tuberculosis se asocia a manifestaciones clínicas más severas de la tuberculosis. Solo estudios en cobayos y murinos infectados con tuberculosis e inducidos a altos niveles de glicemia mostraron que la prediabetes incrementa la susceptibilidad a la tuberculosis y la convierte en una enfermedad más severa(15,31). Asimismo, un estudio en Perú de pacientes con TBP encontró asociación entre la hiperglicemia (en niveles de DM y prediabetes) y el número de lesiones pulmonares(16). La plausibilidad de esta asociación podría deberse a que la hiperglicemia es un poderoso mediador proinflamatorio (32). Asimismo, citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1 y IL-6 también inducen resistencia periférica a la insulina generando círculo vicioso (29). Diferentes estudios han reportado la asociación entre citocinas proinflamatorias y la promoción de la TBP(IFN γ , TNF α , IL6, IL-17A) (33–35), las que coincidentemente también se asocian a la prediabetes durante la tuberculosis (36) dando soporte a la hipótesis del rol de la hiperglicemia (en niveles de prediabetes) como mediador proinflamatorio durante la infección por tuberculosis, y en consecuencia, promotor de progresión de la enfermedad.

Dicho esto, el propósito del presente trabajo de investigación es evaluar si la prediabetes se asocia a la extensión de la TBP en pacientes con tuberculosis sensible al tratamiento.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Tuberculosis, diagnóstico y extensión de la enfermedad.

La tuberculosis es una infección contagiosa crónica causada por una bacteria, transportada por el aire, denominada *Mycobacterium tuberculosis*, y que generalmente afecta los pulmones (tuberculosis pulmonar – TBP)(37). El desarrollo de la enfermedad de TB resulta de las interacciones entre el medio ambiente, el huésped y el patógeno, y los factores de riesgo conocidos incluyen la coinfección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la inmunodeficiencia, la diabetes mellitus (DM), el hacinamiento, la desnutrición, consumo excesivo de alcohol y sustancias, y la pobreza general(38). En el Perú, la “Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis” establece como métodos de diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis a la baciloscopia directa y cultivo para el aislamiento de micobacterias. Por otro lado, el diagnóstico clínico-radiológico de la TBP debe centrarse en el estudio de síntomas respiratorios (tos, expectoración, dolor torácico, disnea), y el uso de la radiografía de tórax (RT) en todo caso de probable TBP(37).

La presentación clínica y radiológica de la tuberculosis al momento del diagnóstico es heterogénea, por ello, la RT cumple un papel valioso para determinar el grado de la afección pulmonar y la extensión de la enfermedad(39,40). Y, aunque la principal limitación de la RT es la ausencia de un sistema de puntuación validado para determinar la gravedad de la TBP, se han publicado nuevos sistemas de puntuación para determinar la gravedad y extensión de la enfermedad basados en imagen radiológica: compromiso pulmonar, infiltración alveolar, cavitación, linfadenopatía, derrame pleural; y positividad del frotis de esputo(41–43).

3.2 Prediabetes y diagnóstico

La American Diabetes Association (ADA) usa el término prediabetes para definir aquellas personas cuyos niveles de glucosa no cumplen con los criterios para DM pero son demasiado altos para considerarse como valores normales. Esta definición incluye a las personas con alteración de la glucosa en ayunas (AGA) y/o tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y/o con HbA1c entre 5.7% y 6.4%(44). Este concepto de prediabetes también es utilizado por la International Diabetes Federation (IDF) bajo los términos de AGA y TGA, sin embargo, el corte para determinar la AGA según la IDF (110-125mg/dL) difiere de lo propuesto por la ADA (100-125mg/dL)(45). La HbA1C tiene varias ventajas en comparación con la prueba de glucosa en ayunas (PGA) y la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), incluida que no es necesario tomar muestras en ayunas o cronometradas, sustancialmente menos inestabilidad preanalítica, y menos perturbaciones diarias durante el estrés, la dieta o la enfermedad(46). Sin embargo, existen algunas limitaciones de la prueba, como el mayor costo, disponibilidad limitada de pruebas de A1C en ciertas regiones del mundo en desarrollo. También, es importante reconocer que la HbA1C es una medida indirecta, pues mide el nivel promedio de glucosa en sangre en los últimos tres meses, y existen otros factores que pueden afectar la glicación de la hemoglobina independientemente de la glicemia, como hemodiálisis, embarazo, tratamiento del VIH, edad, raza, etnia, estado de embarazo, antecedentes genéticos y anemia, hemoglobinopatías(44).

3.3 Hiperglicemia por estrés

La hiperglicemia por estrés generalmente es transitoria durante una enfermedad, infección o trauma, y se limita a pacientes sin evidencia previa de diabetes. La

hiperglicemia por estrés está mediada por trastornos inflamatorios y neuroendocrinos más complejos que en la hiperglicemia crónica asociada con la diabetes(29). Por ejemplo, En una enfermedad grave, trauma o sepsis el estrés asociado activa mediadores celulares inflamatorios y el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), y la subsiguiente interacción entre hormonas contrarreguladoras como las catecolaminas, la hormona del crecimiento, el cortisol y las citocinas, generando así una hiperglicemia. En la respuesta neuroendocrina tanto la adrenalina como la norepinefrina estimulan la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis generando más glucosa(29,32).

Las citocinas, también son reguladores de las respuestas del huésped a la infección, las respuestas inmunitarias, la inflamación y el trauma. Algunas citocinas actúan empeorando el proceso de la enfermedad (proinflamatorias), mientras que otras sirven para reducir la inflamación y promover la curación (antiinflamatorias)(47). Por ejemplo, la interleucina (IL)-1, IL-6, y el factor de necrosis tumoral (TNF) son citocinas proinflamatorias(47,48). Se conoce que la glucosa es un poderoso mediador proinflamatorio, es decir, produce un incremento en las concentraciones de citocinas proinflamatorias(32,49). Asimismo, las citocinas TNF- α , IL-1, IL-6, también inducen resistencia periférica a la insulina generando hiperglicemia. Dicho esto, la hiperglicemia exacerbaría la respuesta inflamatoria y de citocinas, generando un círculo vicioso en el que la hiperglicemia conduce a una mayor hiperglicemia(29).

Los pacientes con hiperglicemia por estrés tienen un mayor riesgo de sufrir consecuencias adversas que aquellos con diabetes preexistente. Numerosos estudios

en pacientes de la UCI y hospitalizados fuera de la UCI han demostrado una fuerte asociación entre la hiperglicemia de estrés y los malos resultados clínicos, la duración de la estancia, las infecciones, las complicaciones generales(50–53), y la mortalidad. Esto responde a que la hiperglicemia favorece la respuesta inmune proinflamatoria, y su exposición a largo plazo se relaciona a un mayor riesgo de infecciones, sepsis, e insuficiencia multiorgánica(32). En primera instancia se espera que la hiperglicemia actúe como protectora, proporcionando una fuente de combustible para el sistema inmunológico y el cerebro en momentos de estrés(50), así como mejorar la función de los macrófagos junto con la capacidad fagocítica del sistema inmunitario innato(32). Sin embargo, la duración y el grado de hiperglicemia es fundamental para determinar si su acción es protectora o nociva.

3.4 Tuberculosis y el rol de las citocinas

Poco después de la infección por *M. Tuberculosis*, se inducen citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el pulmón para activar las células inmunitarias innatas, como neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Las citocinas proinflamatorias promueven la inflamación y también la inmunidad ya que están involucradas en la regulación positiva de las respuestas inmunitarias, incluida la activación de macrófagos, la inducción de la apoptosis y el reclutamiento de células inmunitarias adicionales(54,55).

No obstante, como se ha visto en otras patologías, es probable que niveles elevados de citocinas proinflamatorias se asocien a la promoción de la patología de TBP que a la protección del huésped. Por ejemplo, un estudio encontró que la TBP se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en plasma (de tipo 1 (interferón

[IFN] γ y TNF α), tipo 17 (IL-17A e IL-17F) y otras citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12 e IL-1 β), donde el IFN γ , TNF α , y la IL-17A mostraron ser marcadores de gravedad de la enfermedad, la carga bacteriana y la conversión de cultivo retrasada TBP(33). Otros estudios encontraron que un exceso de TNF α está asociado a efectos nocivos en la tuberculosis(34,56), y la IL-6 como un importante impulsor de gravedad de la enfermedad(35). Por otro lado, se han encontrado resultados similares en citocinas reguladoras como la IL-10, donde una producción elevada de IL-10 se asoció con una tendencia a desarrollar tuberculosis primaria progresiva, o afectar la integridad del granuloma y predisponer a la cavitación pulmonar(55). Otros autores postulan que la IL-10 bloquea la maduración del fagosoma, permitiendo que el patógeno persista en los macrófagos alveolares(57), por lo tanto, es probable que la IL-10 ejerza efectos protectores y también perjudiciales. En general, se ha identificado disfunciones inmunológicas como transcriptomas alterados, inflamación aumentada, y respuestas reducidas de interferón tipo 1, en pacientes con tuberculosis y prediabetes(58).

3.5 Tuberculosis y prediabetes

La prediabetes es una manifestación frecuente en personas con TBP. Diversos análisis concluyeron que pacientes con tuberculosis, sin diagnóstico previo de DM, presentan altas tasas de TGA(59,60), otra denominación de prediabetes. Asimismo, estudios en pacientes con tuberculosis donde se realizó la evaluación de glicemia con la prueba de HbA1c reportaron prevalencia de prediabetes de 19% a 48.5%(3,4,8,61), y con las pruebas de PGA y PTGO junto a la HbA1c la prevalencia fue de 27.3%(62). La razón fisio-patológica por la cual la prediabetes es frecuente durante la tuberculosis, estaría asociada a una hiperglicemia por estrés, como ocurre

en otras patologías, que durante la infección por tuberculosis se desarrolla un proceso inflamatorio por producción acelerada de citocinas, y trastornos hormonales que generarían una excesiva producción de glucosa en el hígado y resistencia a la insulina. En ese sentido, la resolución de la hiperglicemia por estrés se asocia con la normalización de la respuesta inflamatoria(5,29). Esto tendría relación con lo reportado por algunos estudios que determinaron que los pacientes con TBP presentan una hiperglicemia transitoria, cuyos niveles de glicemia generalmente normalizaron después del tercer mes de tratamiento(6–8).

Por otro lado, un estudio demostró que la prediabetes en individuos con TBP se caracteriza por una mayor capacidad de respuesta a las citocinas, niveles elevados en circulación de tipo 1 ($\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$ and IL-2), tipo 17 (IL-17A e IL-17F) y otras citocinas proinflamatorias (IL-1 β y $\text{IFN}\beta$). También se caracteriza por niveles sistémicos aumentados de citocinas tipo 2 (IL-5) y reguladoras (IL-10). Lo que indica que un entorno equilibrado de citocinas pro y antiinflamatorias es una característica de la comorbilidad de la prediabetes y la TB(36). Sin embargo, no queda claro si la prediabetes y su rol en la respuesta inmune durante la tuberculosis se asocian a marcadores de gravedad de la TB. No obstante, diferentes estudios han reportado la asociación entre citocinas proinflamatorias y la promoción de la TBP($\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, IL6, IL-17A) (33–35), las que coincidentemente también se asocian a la prediabetes durante la tuberculosis (36) dando soporte a la hipótesis del rol que cumple la hiperglicemia (en niveles de prediabetes) como mediador proinflamatorio durante la infección por tuberculosis, y en consecuencia, promotor de progresión de la enfermedad.

Finalmente, algunos estudios en animales como, un estudio en cobayos infectados con tuberculosis e inducidos a altos niveles de glicemia mostraron que niveles de glucosa prediabética exacerba la enfermedad de tuberculosis con lesión pulmonar más grave(15). Otro estudio encontró un aumento significativo de la tuberculosis a nivel pulmonar, y respuestas inmunes alteradas a la infección en el pulmón y sangre de murinos con prediabetes(31). Asimismo, un estudio peruano en pacientes con TBP encontró que las cavidades, infiltrados alveolares y fibrosis fue más frecuente en pacientes con hiperglicemia (incluyendo DM y prediabetes) que en aquellos con normoglicemia(16).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

- Determinar si la prediabetes está asociada a una tuberculosis pulmonar moderada-extensiva en pacientes con tuberculosis sensible.

4.2 Objetivos secundarios

- Determinar si el índice de masa corporal modifica el efecto de la asociación entre la prediabetes y la tuberculosis pulmonar moderada-extensiva.
- Determinar si la prediabetes está asociada a un menor tiempo a la positividad de cultivo MGIT.

5. METODOLOGIA

5.1 Diseño del estudio

El estudio primario (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01408914>), es un ensayo clínico, de fase II, triple ciego, que compara altas dosis de rifampicina (RIF), 10, 15 y 20 mg/kg/día, asignados al azar, más un esquema de múltiples fármacos (isoniacida, etambutol y pirazinamida) para un tratamiento de seis meses a personas con tuberculosis sensible (TB-S). El estudio se realizó entre el año 2013 y 2015 en el Centro de Investigación del Hospital Nacional Hipólito Unanue y el Centro de Investigación en Enfermedades Neumológicas del Hospital Nacional Sergio E. Bernales. Los participantes del estudio fueron personas con TBP reclutadas en 50 establecimientos de salud de alta carga de tuberculosis de las jurisdicciones de Lima Este, Lima Centro y Lima Norte. En los centros de investigación los potenciales participantes pasaron por una evaluación basal o tamizaje para evaluar su elegibilidad y determinar su enrolamiento en el estudio.

El presente trabajo de investigación es un estudio transversal, desarrollado sobre la base de datos del estudio primario, con la información recolectada en la visita basal/tamizaje en participantes que cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron enrolados al estudio primario.

5.2 Población

La población de estudio está conformada por adultos entre 18 y 60 años, con diagnóstico nuevo de tuberculosis pulmonar sensible a fármacos, nunca tratados, de 50 establecimientos de salud (EESS) de alta carga de tuberculosis de las jurisdicciones de Lima Este, Lima Centro y Lima Norte, Perú.

5.3 Muestra

Conformada por 180 participantes que cumplieron con los criterios básicos de selección del estudio primario, reclutados en 50 establecimientos de salud (EESS) de alta carga de tuberculosis de las jurisdicciones de Lima Este, Lima Centro y Lima Norte, Perú, entre setiembre 2013 y febrero 2015

5.3.1 Criterios de selección

Los criterios de elegibilidad del estudio primario fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión

1. Caso nuevo de TB pulmonar diagnosticado con bacilos ácido-alcohol resistentes ($\geq 2+$) en un frotis de esputo.
2. Sensibilidad a Isoniacida (INH) y Rifampicina (RIF), determinada mediante la prueba HAIN de primera línea.
3. Disponibilidad del participante a someterse a una prueba de VIH, a menos de que ya haya tenido un resultado de VIH negativo en los seis meses previos al enrolamiento, o si su estado serológico positivo verificable, fue documentado anteriormente con una prueba validada.
4. Entre 18 y 60 años de edad
5. Consentimiento informado firmado
6. Resultado negativo de prueba de embarazo en suero (solo para mujeres con posibilidades de quedar embarazadas)
7. Las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas deben estar dispuestas a utilizar un método anticonceptivo de doble barrera (abstinencia o uso de condón con espermicida) durante el tratamiento. Condones y

espermicida serán proporcionado por el estudio para evitar el embarazo de las mujeres que participan en el estudio.

8. Índice Karnofsky mínimo de 50 (requiere ayuda considerable y atención médica frecuente)
9. El participante tiene intenciones de permanecer dentro de la jurisdicción del establecimiento de salud durante el tratamiento y el seguimiento

Criterios de exclusión

1. Peso corporal <30 kg
2. Tratamientos anteriores con multi-drogas para la TB por un periodo mayor de un mes. Tratamiento de profilaxis con INH no es considerado un criterio de exclusión.
3. Resistencia a INH y/o RIF, determinada mediante la prueba HAIN. Estos participantes serán tratados de acuerdo a las normas del programa de tuberculosis local.
4. Silicosis pulmonar
5. TB del sistema nervioso central o TB miliar
6. Signos clínicos o radiológicos que implican la presencia de TB pleural o pericárdica.
7. Lactancia materna
8. Presencia de hemoptisis significativa. Los participantes que expectoren sangre (no solamente rastros de sangre en el esputo) no serán elegibles para el enrolamiento en el estudio
9. Intolerancia conocida a cualquiera de los medicamentos del estudio. Uso concomitante de medicamentos que interfieren con la actividad

farmacocinética de los medicamentos anti-TB, uso de medicamentos hepatotóxicos (aparte de medicamentos acompañantes del estudio), con posible efecto sinérgico de toxicidad, tales como inhibidores de proteasa (IP), inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (INNTR), antifúngicos azoles y estatinas (ver Cuadro 3 del protocolo). Uso actual diario de acetaminofén o paracetamol por dos semanas consecutivas o más.

10. Historia de enfermedad hepática
11. Condición de salud descontrolada que podría interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los medicamentos ej., enfermedad crónica gastrointestinal, insuficiencia renal definida por aclaramiento de creatinina $<60\text{mL/min}$.
12. Diabetes mellitus descontrolada ($\text{HbA1c} > 7.5\%$).
13. El participante se rehúsa a la prueba de VIH; el participante presenta infección por VIH con contraindicación para tratamiento con efavirenz ej., resistencia a las drogas.
14. Contraindicaciones de rifampicina por ejemplo hipersensibilidad o ictericia.
15. Dificultad con el cumplimiento de las actividades del estudio prevista por el investigador.
16. Cualquiera de los siguientes resultados de laboratorio dentro de 14 días posteriores al enrolamiento:
 - a. Alaninaaminotransferasa (ALT) en el suero > 2 veces el máximo límite superior del normal
 - b. Concentración total de bilirrubina en el suero > 2.5 veces el máximo límite superior del normal

- c. Concentración de creatinina en el suero > 2 veces el máximo límite superior del normal y/o aclaramiento de creatinina <60 mL/min
- d. Concentración de hemoglobina < 7.0 g/dL
- e. Recuento de plaquetas < 150.000/mm³
- f. Recuento de glóbulos blancos < 4500 células/ml

17. Tener prueba serológica positiva de HBVsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B) o de HCVAAb (anticuerpos al virus de la Hepatitis C).

Los criterios de elegibilidad del presente estudio fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Participantes enrolados en el estudio primario

Criterios de exclusión

- Diagnóstico conocido de diabetes.
- Participante que no tienen resultados de imagen radiológica

5.4 Operacionalización de variables

Las variables del presente estudio fueron seleccionadas por Gráfico Acíclico Dirigido (DAG) y extraídas de la base de datos del estudio primario (ver anexo 1).

5.5 Procedimientos y técnicas

El estudio se realizó en el Centro de Investigación del Hospital Nacional Hipólito Unanue y el Centro de Investigación en Enfermedades Neumológicas del Hospital Nacional Sergio E. Bernales, ambos centros registrados y autorizados por la autoridad reguladora, Instituto Nacional de Salud (INS). Los centros de investigación contaron con personal entrenado y certificado en Buenas Prácticas Clínicas y Protección de Sujetos Humanos en Investigación. El reclutamiento de

participantes se realizó en 50 establecimientos de salud de alta carga de tuberculosis de las jurisdicciones de Lima Este, Lima Centro y Lima Norte. Las personas identificadas que cumplían con los criterios básicos del estudio fueron dirigidas al centro de investigación más cercano de acuerdo a su jurisdicción. En el centro los potenciales participantes firmaron el consentimiento informado del estudio y pasaron por un primer control de tamizaje que incluyó:

1. Registro demográfico incluyendo edad, género, y raza.
2. Examen físico completo incluyendo evaluación neurológica, peso, signos vitales, evaluación de Karnofsky; descarte de TB extrapulmonar a través de la detección clínica.
3. Antecedentes médicos y revisión de medicamentos concomitantes por lista de verificación.
4. Prueba rápida de VIH.
5. Colección de una muestra de esputo para frotis, y si era positivo ($>1+$) se realizó un Genotype MTBDRplus, y cultivo.
6. Radiografía de tórax posterior-anterior.
7. Extracción de muestras de sangre (aproximadamente 10 ml) para hematología (CBC con diferencial), bioquímica (LFT, albúmina, fosfatasa alcalina), creatinina, HbA1c, serología de hepatitis B y C y pruebas de embarazo en suero (si era mujer).

En total 14 formularios en español fueron extraídos de la base de datos, y se generaron plantillas de cada visita para el personal clínico para el correcto llenado de la información en el documento fuente (DF). El DF fue definido como el documento en el cual se registró la información por primera vez, siendo este

generalmente la historia clínica y carpeta del participante. Los DF fueron manejados por el personal del estudio como el médico clínico, la enfermera de procedimientos, el administrador de datos y el coordinador del estudio. Todas las radiografías de tórax fueron digitalizadas en una plataforma y compartidas con el patrocinador. El patrocinador contrató a un médico neumólogo independiente para realizar las lecturas de las imágenes radiológicas con el propósito de realizar las lecturas de las imágenes radiológicas y emitir un reporte unificado (para eliminar posibles sesgos o variaciones) para el análisis. Este médico utilizó el siguiente sistema de graduación de la extensión anatómica de la tuberculosis pulmonar recomendado por la OMS (63):

1. Trivial: lesiones mínimas que el evaluador consideró, únicamente por razones radiográficas, como inactivas.
2. Leve: lesiones mínimas o algo mayores que él consideraba radiográficamente activas.
3. Limitada: lesiones de mayor extensión que en (2) pero que involucran un área total del pulmón menor que el ocupado por el lóbulo superior derecho como se visualiza en una radiografía posteroanterior.
4. Moderada: lesiones de mayor extensión que en (3) pero cuya extensión total, aunque sea bilateral, no supere un área equivalente a la totalidad de un pulmón.
5. Extensiva: lesiones que involucran un área de más de la totalidad de un pulmón.
6. Macroscópica: enfermedad bilateral muy extensa.

No obstante, el estudio primario usó una graduación de la extensión de la TBP de tres categorías: limitada (que incluía los criterios para trivial/leve), moderada y extensiva (que incluía los criterios para macroscópica).

Los resultados se registraron en la historia clínica de acuerdo al “formulario 1”. El descarte de VIH lo realizó una enfermera entrenada mediante la prueba rápida de tercera generación marca ALERE Determine, siguiendo las guías nacionales. Las muestras de sangre se colectaron durante las mañanas con los participantes aún en ayunas. Luego las muestras fueron enviadas a un laboratorio privado de investigación clínica para su procesamiento. La HbA1c se realizó en el laboratorio clínico privado Medlab con Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés). La prueba contó con un control de calidad externo de los Estados Unidos. Los valores de HbA1c fueron registrados en la historia clínica de acuerdo al formulario 11: Resultados de laboratorio.

Las pruebas de micobacteriología se llevaron a cabo en el laboratorio Biosafety Level 3 (BSL3, por sus siglas en inglés). Se realizó un examen de frotis directo en todos los especímenes de esputo. La tinción fue Ziehl Neelsen o Auramina y examinada lo más rápidamente posible después de la tinción, enjuague y secado al aire. Para obtener las muestras de esputo se le pidió al participante que expectore espontáneamente y deposite el esputo en un frasco estéril de plástico de boca ancha (de aproximadamente 200-250 ml de volumen). La colección se realizó en las primeras horas de la mañana en el domicilio del participante o en el centro de investigación con supervisión y apoyo de un personal del estudio quien, una vez colectadas, colocó las muestras en cadena de frío a temperatura de 2 a 8 °C. Las

muestras fueron etiquetadas y transportadas por el personal del estudio hacia el laboratorio de bacteriología.

El cultivo en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube), método aceptado por la norma técnica de salud(37), se realizó en muestras de esputo agrupadas recolectadas durante la noche. Los pacientes permanecieron en el centro de investigación hospitalario o supervisados en su hogar durante la noche, aproximadamente 12 horas, asistidos por un personal de enfermería, para proporcionar muestras continuas de esputo en un recipiente de plástico estéril de boca ancha (recipiente de aproximadamente 200-250 ml de volumen). La enfermera colocó las muestras en cadena de frío a temperatura de 2 a 8 °C. No hubo un tamaño mínimo de muestra de esputo necesario para el procesamiento.

Para la detección rápida de tuberculosis multidrogo resistente (MDR-TB) se utilizó la prueba de HAIN Genotype MTBDRplus (de acuerdo a las instrucciones del fabricante). La prueba fenotípica convencional DST (Drug Susceptibility Testing, por sus siglas en inglés) se utilizó para confirmar los resultados de la prueba Genotype MTBDRplus y evaluar la resistencia a etambutol y pirazinamida. Las pruebas se realizaron en el sistema BACTEC960 MGIT (MGIT diferente al cultivo inicial) con el kit SIRE (estreptomomicina, isoniazida, rifampicina y etambutol) y el kit PZA. Todos los DST de MGIT se realizaron con un control de crecimiento. La comprobación de la contaminación bacteriana se realizó a las 48 horas. El BACTEC 960 MGIT supervisó las pruebas hasta que se determine un resultado.

Las mediciones de peso y talla fueron realizadas por profesionales de enfermería capacitados, quienes usaron balanzas y tallímetros estandarizados y calibrados. La

información de hábitos nocivos fue colectada a través de un cuestionario aplicado por el médico del estudio. Previo al ingreso de la información a la base de datos del estudio primario, un administrador de datos realizó el control de calidad de toda la información recolectada en los documentos fuente. Asimismo, un monitor interno realizó el aseguramiento de calidad de todos los documentos fuente y base de datos del estudio.

5.6 Consideraciones éticas

El estudio primario fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Hipólito Unanue y autorizado por el INS en agosto del 2013 (R-183-32-22). Asimismo, el presente estudio se registró en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previo a su ejecución. En el presente estudio no se tuvo contacto con los participantes del estudio primario, dado que fue un análisis secundario. Asimismo, se mantuvo la confidencialidad de los datos mediante el uso de los códigos de participantes asignados en el estudio primario. No se usaron nombres ni datos que identifiquen directamente a un participante, es por ello que el riesgo de romper la confidencialidad y privacidad de los participantes incluidos en el análisis fue mínimo. Durante el desarrollo del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguieron estrictamente las recomendaciones del CIE-UPCH.

5.7 Plan de análisis

El análisis estadístico se realizó con Stata v.15 (StataCorp, College Station, TX, USA). Para el análisis descriptivo se estimaron las proporciones para las variables categóricas, además, se evaluaron los supuestos de normalidad en las variables numéricas y se estimaron las medias con sus desviaciones estándares (DE), y medianas con sus rangos intercuartiles (RIC). Para el análisis bivariado se evaluaron los supuestos y se utilizó la prueba *T-student* para determinar diferencia de medias, la prueba U de Mann-Whitney suma de rangos en variables que no cumplían el supuesto de normalidad, y la prueba *chi2* para determinar diferencia de proporciones. Se evaluaron supuestos para realizar un análisis multinomial, sin embargo, debido al tamaño de la muestra relativamente pequeño, y el número de casos de TBP extensiva menor a 10 en variables independientes(64), se dicotomizó la variable de desenlace en: limitada y moderada-extensiva, agrupando las observaciones de TBP “moderada” y “extensiva” en una sola categoría, para el análisis binomial. Para el análisis multivariado se usó el *binomial log* con un *modelo lineal generalizado* (GLM), y para la no convergencia se utilizó *poisson log*, con modificación *robust* para estimación de razones de prevalencia (RP). Se desarrolló un DAG donde se identificaron las variables confusoras (aquellas asociadas a la variable de exposición y a la variable de desenlace). Aquellas variables confusoras que habían sido medidas por el estudio primario fueron ingresadas al modelo multivariado. Se utilizó un corte de $p < 0.05$ para rechazar la hipótesis nula. Para responder al objetivo secundario de determinar si el índice de masa corporal modifica el efecto de la asociación entre la prediabetes y la tuberculosis pulmonar moderada-extensiva se realizó un análisis estratificado y se determinó las

proporciones por estratos, y finalmente se realizó la prueba de Breslow & day para determinar la homogeneidad entre los grupos. Para responder al objetivo secundario de determinar si la prediabetes está asociada a un menor tiempo a la positividad de cultivo (TPC), se evaluaron la mediana con su RIC, la media con su DE, y los valores mínimos y máximos de TPC para el grupo de normoglicemia y prediabetes. Luego de evaluar el supuesto de normalidad se optó por realizar el análisis bivariado con la prueba U de Mann-Whitney.

Cálculo de poder

Se realizó el cálculo de poder para comparar dos proporciones independientes, utilizando el software Epidat. Se asumió una prevalencia de prediabetes de 40% en pacientes con TBP extensiva y 20% en pacientes con TBP leve. Considerando un nivel de significancia del 5%, un mínimo de 176 participantes permitirá aceptar o rechazar la hipótesis del estudio con 83.1% de potencia estadística y 95% de confianza.

6. RESULTADOS

De los 180 participantes seleccionados para el presente estudio se excluyeron a 4 participantes debido a que, 1 contaba con un diagnóstico previo de DM, y 3 no tenían resultados de imagen radiológica. Un total de 176 participantes cumplieron los criterios de selección del presente estudio y fueron incluidos en el análisis (ver anexo 2).

En el presente estudio encontramos una prevalencia de 17.1% de prediabetes en participantes con TBP (ver anexo 3. Tabla 1). El estudio estuvo conformado en su mayoría por varones (63.1%); y la mediana de edad de los participantes fue 25 años (RIC:20.5-36.5). La mayor parte de los participantes tenían un IMC Normal (70.5%), seguido de Bajo Peso, Sobrepeso y Obesidad (14.8%, 11.9% y 2.8%, respectivamente). Dentro de los hábitos nocivos encontramos que el consumo de alcohol fue el más común entre los participantes (46.6%), en comparación con los hábitos de fumar y consumo de drogas (25.6% y 14.8%, respectivamente). Al evaluar las pruebas micobacteriológicas, hallamos resultados similares en las proporciones de baciloscopía de 2 y 3 cruces (48.9% y 51.1%, respectivamente), y una mediana de TPC dentro de los primeros 5 días después de iniciado el procesamiento de la prueba (Mediana: 4.75 días, RIC: 4-5.6), no obstante, un gran número de muestras se encontraban contaminadas (50). Por otro lado, de acuerdo a los resultados de las otras pruebas de laboratorio el 2.3% de los participantes dio positivo para VIH, y el valor promedio de hemoglobina fue de 12g/dl (+ DE: 1.6). Por último, evaluamos la extensión de la TBP y encontramos que la TBP “moderada” fue más frecuente (40.6%). Previo al análisis bivariado, se evaluó la frecuencias de normoglicemia y prediabetes en cada una de las categorías de

extensión de TBP (ver anexo 3. Tabla 2). Debido al tamaño insuficiente en algunos grupos no permitió realizar un análisis multinomial, por ello, dicotomizamos la variable extensión de TBP en limitada y moderada-extensiva.

En el análisis bivariado (ver anexo 3. Tabla 3) encontramos mayor proporción de TBP moderada-extensiva en participantes con prediabetes que en aquellos con normoglicemia (80% versus 54.8%, respectivamente) y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.011$). Asimismo, las proporciones de TBP moderada-extensiva en participantes con bajo peso, sobrepeso, y obesidad (76.9%, 71.4% y 80%, respectivamente) fueron mayores que en participantes con peso normal (52.4%), y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.047$). También encontramos que los participantes con TBP moderada-extensiva tienen en promedio 0.5 g/dl de hemoglobina menos que aquellos con TBP limitada (11.8 g/dl versus 12.3 g/dl), sin embargo, esta diferencia es marginalmente no es estadísticamente significativo ($p=0.054$). Finalmente, no se encontró diferencias significativas en la edad, sexo, hábitos nocivos, TPC, y estado de VIH.

En el análisis estratificado para determinar si el IMC modifica el efecto de la asociación entre la prediabetes y la TB moderada-extensiva (ver anexo 3. Tabla 4), encontramos que en el grupo de personas con peso normal la proporción de TBP moderada-extensiva en aquellas personas con prediabetes es mayor que en las personas con normoglicemia (80% vs 47%). Sin embargo, encontramos una diferencia menor en las proporciones de TBP moderada-extensiva en personas con prediabetes versus personas con normoglicemia, en los grupos de Bajo Peso y Sobre Peso (80% vs 76% y 80% vs 69%, respectivamente). Debido al tamaño de muestra

reducido, el grupo de personas con Obesidad no pudo ser evaluado. Al evaluar la homogeneidad entre los estratos de IMC obtuvimos un resultado no estadísticamente significativo ($p=0.7616$).

En el modelo multivariado (ver anexo 3. Tabla 5) realizamos un análisis ajustando por las variables confusoras sexo; edad; IMC; hemoglobina y estado de VIH, y encontramos que la prevalencia de TBP moderada-extensiva en participantes con prediabetes es 32% mayor que en participantes con normoglicemia (IC: 1.01-1.72, $p=0.043$). Asimismo, en el mismo modelo multivariado identificamos otras asociaciones importantes, por ejemplo, encontramos que la prevalencia de TBP moderada-extensiva es 63% más en hombres que en mujeres (IC: 1.18-2.23, $p=0.003$) y una prevalencia de TBP moderada-extensiva de 34%, 41% y 90% más en los participantes con bajo peso, sobrepeso y obesidad (respectivamente) que en los participantes con peso normal (IC: 1.03-1.75, $p=0.028$; IC: 1.02-1.95, $p=0.040$ y IC: 1.18-3.04, $p=0.008$). Finalmente, encontramos que la prevalencia de TBP moderada-extensiva disminuye en un 11% por cada aumento de la hemoglobina en un g/dl (IC: 0.82-0.97, $p=0.010$).

En el análisis para determinar si la prediabetes se asocia a un menor TPC (ver anexo 3. Tabla 6), encontramos que la mediana de TPC fue menor en participantes con prediabetes comparado con aquellos con normoglicemia (4.4 días, RIC:3-8-5 vs 4.8 días, RIC:4.2-5.7, respectivamente), no obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.121$). Al evaluar el diagrama de caja (ver anexo 4. Gráfico 1), visualmente evidenciamos en ambos grupos la no superposición de las medianas de Hemoglobina Glicosilada, y la presencia de *outliers*.

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio de investigación, desarrollado en participantes de un ensayo clínico de TBP sensible a fármacos, encontramos que la prediabetes está independientemente asociada a la extensión de la TBP. La prevalencia de TBP moderada-extensiva en personas con prediabetes es 32% mayor que en personas con normoglicemia, luego de ajustar por variables como sexo, edad, IMC, hemoglobina y estado de VIH. Nuestros resultados están en línea con los hallazgos reportados por otros estudios que también determinaron la severidad de la TBP a través del compromiso o daño pulmonar. Estos estudios encontraron que la tuberculosis es más severa en individuos con prediabetes(15,16,31). Nuestro estudio entonces aportaría mayor evidencia en la asociación de la prediabetes y la severidad de la tuberculosis. Asimismo, en nuestro estudio encontramos 17% de prevalencia de prediabetes en personas con TBP, la cual fue determinada por la prueba de HbA1c. Si bien encontramos una prevalencia importante de prediabetes, esta fue inferior a la reportada por otros estudios realizados en personas con TBP (prevalencia de prediabetes entre 19% y 48.5%), los cuales usaron la misma prueba y criterio de valoración para prediabetes (HbA1c: 5.7-6.4%) (3,4,8,61), pero diferentes criterios de selección en comparación a nuestro estudio. No obstante, nuestros resultados son equivalentes a lo reportado en estudios en población peruana donde la prevalencia de prediabetes en personas con tuberculosis osciló 13.7% y 30.9% (27,28).

Por otro lado, cuando evaluamos si el IMC modifica el efecto de la asociación entre prediabetes y la TBP moderada-extensiva, la estratificación redujo a cero observaciones en la categoría de obesidad, afectando el estadístico Breslow and

Day, por lo tanto, nuestros resultados no son concluyentes. No obstante, dado que encontramos diferencias sustanciales en las proporciones de TBP moderada-extensiva entre los grupos de prediabetes versus normoglicemia para cada estrato de IMC diferentes a obesidad, consideramos que estudios similares al nuestro y con una muestra más grande ayudarían a explorar mejor el rol del IMC como modificador de efecto de esta asociación. No obstante, decidimos introducir al IMC como variable confusora en el análisis multivariado por ser una variable asociada a la tuberculosis y la hiperglicemia. En el análisis multivariado encontramos que el IMC está asociado a la TBP moderada-extensiva. Nuestros resultados arrojaron una mayor prevalencia de TBP moderada-extensiva en personas con bajo peso que en personas con peso normal. Este hallazgo es congruente con resultados de estudios previos que evaluaron la desnutrición ($\text{IMC} < 18.5 \text{ kg/m}^2$, mismo corte para bajo peso en nuestro estudio) en pacientes con TBP. Estos estudios encontraron que la desnutrición se asoció a una mayor extensión de la tuberculosis y cavitación en la radiografía de tórax al inicio de la enfermedad(65–67), lo cual demostraría el efecto inmunomodulador de la desnutrición en la patología pulmonar(65). Asimismo, nuestros resultados mostraron una mayor prevalencia TBP moderada-extensiva y en personas con sobrepeso y con obesidad comparado a las personas de peso normal. Si bien estudios han reportado una asociación inversa entre el IMC y la tuberculosis, es decir, una reducción de la incidencia de TB por cada incremento del IMC en una unidad(68,69), y que el sobrepeso y la obesidad se asocian con un menor riesgo de enfermedad(70), poco se conoce si la obesidad durante la tuberculosis activa se asocia a una tuberculosis más extensa o grave. No obstante, estudios en ratones obesos e infectados con tuberculosis mostraron que la obesidad

aumentaba la susceptibilidad a la infección, así como la inflamación y la carga bacteriana en los pulmones de los ratones(71), dicho esto, la obesidad durante la tuberculosis es un campo que aún requiere mayor exploración.

Otro hallazgo importante en nuestro estudio fue que la prevalencia de TBP moderada-extensiva disminuye en un 11% por cada aumento en una unidad (g/dl) de hemoglobina. Este resultado es coherente con otros estudios donde niveles bajos de hemoglobina en sangre y anemia fueron frecuentes en pacientes con una enfermedad de tuberculosis más severa en términos de: más lesiones pulmonares, presentación clínica más severa y mayor número de bacilos ácido resistentes en esputo(16,72–74). Una explicación de esta asociación podría deberse a que la respuesta inmune y la capacidad bactericida de los leucocitos se suprimen significativamente en pacientes con niveles bajos de hemoglobina(75). No obstante, al ser nuestro estudio transversal no podemos determinar si la baja hemoglobina es una consecuencia de la tuberculosis, o si la precede. Se requieren estudios longitudinales para determinar si la corrección de la anemia reduciría la probabilidad de una enfermedad de TB más severa.

Finalmente, en el presente estudio el 28.4% de los datos de cultivo se perdieron debido a la contaminación (ver anexo 3, tabla 1), por lo tanto, enfatizamos que esta reducción en la muestra potencialmente habría impactado en el análisis para determinar la asociación entre el TPC y la extensión de la TBP (el 74% de los cultivos contaminados pertenecían al grupo de TBP moderada-extensiva. Ver anexo 3, Tabla 2). Al revisar la literatura, encontramos que estudios previos sí encontraron asociación entre el TPC y la cavitación pulmonar o la extensión de la enfermedad

radiológica de Tuberculosis(76–78), siendo el TPC 26 horas más largo en pacientes sin cavitación en comparación con aquellos con cavitación(76), y en pacientes evaluados antes de iniciar tratamiento el TPC de pacientes con cavitación fue significativamente más corto que el de aquellos sin cavitación (6.6 días versus 15.3 días, respectivamente), y una tendencia inversamente significativa de TPC en los grupos de TB ligera, limitada, moderada y extensiva(77). En nuestro análisis exploratorio no encontramos asociación entre la prediabetes y el TPC. No obstante, consideramos que nuestros resultados de TPC no son concluyentes y deben ser tomados con cautela, ya que la pérdida sustancial de datos debido a la contaminación de cultivo ocasionó que la muestra de datos disponibles para los análisis de TPC pierda potencia estadística.

Plausibilidad biológica

En nuestro estudio encontramos que la prediabetes es prevalente en personas con tuberculosis. El sustento más sólido para explicar este hallazgo se basa en que la infección por Mtb generaría una hiperglicemia por estrés. Como ocurre en otras infecciones o sepsis, la tuberculosis produce una respuesta inmunológica en el organismo que lleva a un proceso inflamatorio liderado por citocinas, que junto a trastornos hormonales generan a su vez una excesiva producción de glucosa hepática y resistencia a la insulina(5,29). Además, esta hiperglicemia por estrés se normalizaría con la reducción del proceso inflamatoria, como se evidencia en los estudios donde los pacientes con TBP presentaron una hiperglicemia transitoria, cuyos niveles de glicemia generalmente normalizaron después del tercer mes de tratamiento(6–8). No obstante, nuestro estudio al tener un diseño transversal no nos permite determinar la dirección causal ni temporal.

Asimismo, en nuestro estudio encontramos que la prediabetes está independientemente asociada a la extensión de TBP, siendo la prevalencia de TBP moderada-extensiva 32% mayor en personas con prediabetes que en personas con normoglicemia. Se sabe que en pacientes con infección, trauma o sepsis que presentan hiperglicemia por estrés tienen un mayor riesgo de sufrir consecuencias. Numerosos estudios en pacientes hospitalizados han demostrado una fuerte asociación entre la hiperglicemia por estrés y malos resultados clínicos (50–53), lo cual podría deberse a que la hiperglicemia es un poderoso mediador proinflamatorio, pues incrementa las concentraciones de citocinas proinflamatorias(32,49). Asimismo, citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1 y IL-6 también inducen resistencia periférica a la insulina generando hiperglicemia, lo cual conllevaría a un círculo vicioso entre la hiperglicemia y las citocinas proinflamatorias (29). Existen muchos estudios que han reportado que las citocinas proinflamatorias se asocian más a la promoción de la enfermedad de TBP que a la protección del huésped. Por ejemplo, un estudio encontró que la TBP se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en plasma de tipo 1 (IFN γ y TNF α), tipo 17 (IL-17A e IL-17F) y otras citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12 e IL-1 β), donde el IFN γ , TNF α , y la IL-17A mostraron ser marcadores de gravedad de la enfermedad, la carga bacteriana y la conversión de cultivo retrasada (33). Otros estudios encontraron que un exceso de TNF α está asociado a efectos nocivos en la tuberculosis(34,56), y la IL-6 como un importante impulsor de gravedad de la enfermedad(35). Coincidentemente un estudio encontró que la prediabetes en pacientes con TBP se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en circulación de tipo 1 (IFN γ , TNF α y IL-2), tipo 17 (IL-17A e IL-17F)(36), las

cuales, como se menciona previamente, también se asocian a la gravedad de la tuberculosis. Por último, nueva evidencia sobre disfunciones inmunológicas como transcriptomas alterados, inflamación aumentada, y respuestas reducidas de interferón tipo 1, en pacientes con TB y prediabetes(58). Estos resultados darían soporte a la hipótesis sobre el rol como mediador proinflamatorio que desempeña la hiperglicemia durante la infección por tuberculosis, y en consecuencia promotor de un desbalance homeostático de citocinas que finalmente conllevaría a una respuesta inmunitaria defectuosa y progresión de la enfermedad.

Implicancias de nuestros hallazgos en la salud pública

En el presente estudio encontramos que la prediabetes es una condición prevalente en personas con TBP antes del inicio del tratamiento, y nuestros resultados son congruentes con los hallazgos de estudios desarrollados previamente, incluyendo algunos realizados en el Perú(27,28). En ese sentido, nuestros hallazgos aportan mayor evidencia de la prevalencia de la prediabetes en pacientes con TBP sensible a fármacos en población peruana, y, dado que la prediabetes es una condición de riesgo para DM, estudios futuros ayudarían a entender mejor la importancia del tamizaje y corrección de la glicemia en la mitigación del riesgo de DM y otros riesgos potenciales durante la tuberculosis activa. Por lo tanto, se debe dar mayor atención al manejo de la hiperglicemia en pacientes con tuberculosis, pruebas novedosos y de fácil implementación(79) ayudarían a controlar oportunamente la glicemia.

También encontramos que la prediabetes se asocia a una tuberculosis moderada-extensiva antes del inicio del tratamiento para tuberculosis. Estos resultados

sugieren que la prediabetes y la gravedad de la enfermedad asociada al inicio de la enfermedad podrían tener implicancias en las secuelas de la función pulmonar a largo plazo. Por ejemplo, se ha reportado en estudios sistemáticos que encontraron una alta prevalencia de patología pulmonar estructural residual después del tratamiento de TBP(80), y asociaciones fuertes entre la tuberculosis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en países con alta incidencia y en personas no fumadores(81), así como en personas recuperadas por la TB-S(82). Dicho esto, parece razonable cuestionarse si una tuberculosis más severa al inicio podría tener consecuencias en la función pulmonar durante y después de culminado el tratamiento.

Asimismo, consideramos que los resultados del presente estudio deben ser utilizados para sustentar la necesidad actual de que personas con prediabetes y DM, con infección o exposición a la tuberculosis, tengan acceso a terapias preventivas contra la tuberculosis, dado su potencial riesgo en la gravedad de la tuberculosis una vez activa. Los regímenes nuevos de corta duración, como rifapentina e isoniazida de una vez por semana durante tres meses (3HP) y diariamente durante un mes (1HP), pueden ayudar a facilitar la aceptación de la terapia preventiva en personas con prediabetes y DM, por lo que deberían estar disponibles también en población peruana.

Finalmente, al igual que estudios previos, en el presente estudio encontramos que otras condiciones como el bajo peso, la obesidad y la anemia se asocian a una TBP moderada-extensiva al inicio de la enfermedad. En ese sentido, nuestros resultados sugieren la integración de la prediabetes, y no solo DM, dentro del conjunto de

trastornos metabólicos asociados a una tuberculosis más severa. Estos trastornos metabólicos no deberían abordarse aisladamente, sino a través de un cuidado integral con mayor atención al inicio de la enfermedad de tuberculosis.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones. Primero, dado que el presente estudio tiene un diseño transversal y las mediciones de las variables se realizaron en un único momento, no podemos determinar la dirección causal ni temporal de la asociación entre la prediabetes y la tuberculosis moderada-extensiva. Segundo, en algunos casos la muestra de nuestro estudio podría haber perdido representatividad y potencia estadística debido al tamaño relativamente pequeño. Por ejemplo, cuando evaluamos los datos de extensión de la TBP encontramos un número insuficiente de pacientes con TBP “extensiva” en el grupo de prediabetes para realizar un análisis multinomial, como resultado dicotomizamos la variable en limitada y moderada-extensiva, agrupando las observaciones de TBP “moderada” y “extensiva” en una sola categoría, y realizamos el análisis binomial sin perder potencia estadística, este cambio probablemente nos haya llevado a introducir una clasificación errónea y dilución de una asociación potencialmente más fuerte entre la prediabetes y la TBP extensiva, por lo tanto, estudios futuros con análisis multinomial ayudarían a evaluar mejor la asociación de prediabetes con los diferentes niveles de extensión de TBP. Asimismo, cuando evaluamos si el IMC modifica el efecto de la asociación entre prediabetes y la TBP moderada-extensiva, la estratificación redujo a cero observaciones en la categoría de obesidad, lo cual no permitió realizar un análisis de interacción mediante una regresión. Por último, el 28.4% de los datos de cultivo se perdieron debido a la contaminación (ver anexo

3, Tabla 1), y en consecuencia no entraron al análisis del objetivo principal y objetivo secundario de evaluación de TPC. Tercero, nuestro estudio carece de un fenotipo novedoso para determinar la extensión de TBP como los publicados en los últimos años y cuyos sistemas de puntuación son más precisos para determinar la gravedad y extensión de la enfermedad (41–43), no obstante en nuestro estudio utilizamos la graduación de la extensión anatómica de la enfermedad recomendado por la OMS(63). Cuarto, el presente estudio de investigación se realizó como análisis secundario de la base de datos de un estudio primario, por ende, criterios de selección de participantes y selección de la muestra final para el análisis del presente estudio estuvieron condicionados a los criterios de selección del estudio primario. Si bien esto afecta la validez externa a nuestro estudio, no obstante, la mayoría de nuestros resultados fueron similares con los hallazgos de otros estudios, asimismo, las características demográficas (edad y sexo) de los 176 participantes de nuestro estudio son muy similares a las características de la población en general con TBP sensible a fármacos en el Perú, reportadas en diferentes estudios(23,27,83). Dicho esto, podríamos inferir que la muestra de nuestro estudio es representativa de la población de estudio.

Por otro lado, nuestro estudio tiene importantes fortalezas en cuanto a la calidad de los datos. Por ejemplo, la información fue recolectada siguiendo varios controles de calidad establecidos en el estudio primario, estos controles de calidad se realizaron desde el momento de recolección de la data hasta su ingreso al sistema o base de datos. Asimismo, el estudio primario recibió monitoreos continuos que incluyeron la revisión de la operatividad de los equipos de medición y los

procedimientos estándares, así como el aseguramiento de calidad de los documentos fuentes. Esto la da una alta validez interna al presente estudio.

8. CONCLUSIONES

En el presente estudio de investigación, desarrollado en participantes de un ensayo clínico de TBP sensible a fármacos, encontramos que la prediabetes está independientemente asociada a la extensión de la TBP, siendo la prevalencia de TBP moderada-extensiva en personas con prediabetes 32% mayor que en personas con normoglicemia. Asimismo, el bajo peso, sobrepeso y obesidad, y niveles bajos de hemoglobina en sangre se asocian a una TBP modera-extensiva.

9. RECOMENDACIONES

Recomendamos desarrollar estudios longitudinales para estudiar mejor la asociación entre la prediabetes y la extensión o severidad de la TBP en pacientes con tuberculosis sensible y resistente a fármacos, y utilizando un fenotipo con un sistema de puntuación más preciso para determinar la severidad de la TBP. Asimismo, evaluar el impacto de esta asociación a largo plazo en el desenlace del tratamiento de tuberculosis y función pulmonar después del alta. Acompañar estos estudios con dosaje de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias ayudaría a entender mejor el rol de la hiperglicemia como mediador proinflamatorio y de progresión de la enfermedad de tuberculosis. Asimismo, recomendamos el tamizaje rutinario de glicemia a través de nuevos métodos novedosos de fácil implementación (POC HbA1c). Además, estos resultados con lo encontrado en otros estudios muestran evidencia para considerar el uso de la terapia preventiva con Isoniacida y Rifapentina (3HP y 1HP) en personas con prediabetes y DM expuestas a la tuberculosis. Un estudio futuro podría examinar mejor el riesgo de tuberculosis en pacientes con prediabetes, y el impacto de la administración de la terapia preventiva. Por otro lado, recomendamos estudios que evalúen conjuntamente los cambios metabólicos como la desnutrición, obesidad, anemia e hiperglicemia, y su asociación con la gravedad de la TBP resistente a fármacos, antes, durante y después del tratamiento de tuberculosis. Por último, la literatura existente sugiere la evaluación del tiempo a la positividad de cultivo como marcador de severidad de tuberculosis, si bien nuestros resultados de esta asociación no fueron significativos, estudios con un mayor tamaño de muestra ayudarían a obtener resultados más concluyentes.

10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. Vol. 379, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2012. p. 2279–90.
2. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):1091–101.
3. Owiti P, Keter A, Harries AD, Pastakia S, Wambugu C, Kirui N, et al. Diabetes and pre-diabetes in tuberculosis patients in western Kenya using point-of-care glycated haemoglobin. *Public Heal Action*. 2017;1(2):147–54.
4. Viswanathan V, Kumpatla S, Aravindalochanan V, Rajan R, Chinnasamy C, Srinivasan R, et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India. *PLoS One*. 2012;7(7):1–9.
5. Magee MJ, Salindri AD, Kyaw NTT, Auld SC, Haw JS, Umpierrez GE. Stress Hyperglycemia in Patients with Tuberculosis Disease: Epidemiology and Clinical Implications. *Curr Diab Rep*. 2018;18(9).
6. Tabarsi P, Baghaei P, Marjani M, Vollmer WM, Masjedi MR, Harries AD. Changes in glycosylated haemoglobin and treatment outcomes in patients with tuberculosis in Iran: A cohort study. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1).
7. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1990;71(2):135–8.
8. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, et al. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. *J Infect Dis*. 2016 Apr 1;213(7):1163–72.
9. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med*. 2011 Jul 1;9.
10. Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: A comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(5):455–61.
11. Wu H, Asad UK, Wu J, Zhang G, Zhang G, Lu X. CT findings of TB in diabetic and non-diabetic patients: A comparison before and after anti-tuberculous therapy. *Radiol Infect Dis*. 2016 Mar;3(1):15–22.

12. 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):144–51.
13. Wang Q, Ma A, Han X, Zhao S, Cai J, Kok FJ, et al. Hyperglycemia is associated with increased risk of patient delay in pulmonary tuberculosis in rural areas. *J Diabetes.* 2016;
14. Moreira J, Castro R, Lamas C, Ribeiro S, Grinsztejn B, Veloso VG. Hyperglycemia during tuberculosis treatment increases morbidity and mortality in a contemporary cohort of HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Infect Dis.* 2018;69:11–9.
15. Podell BK, Ackart DF, Kirk NM, Eck SP, Bell C, Basaraba RJ. Non-Diabetic Hyperglycemia Exacerbates Disease Severity in Mycobacterium tuberculosis Infected Guinea Pigs. *PLoS One.* 2012;7(10).
16. Barreda NN, Arriaga MB, Aliaga JG, Lopez K, Sanabria OM, Carmo TA, et al. Severe pulmonary radiological manifestations are associated with a distinct biochemical profile in blood of tuberculosis patients with dysglycemia. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–14.
17. Organization WH. Global Tuberculosis Report 2022. 2022.
18. Federetion ID. IDF Diabetes Atlas 10th edition. Vol. 102. 2021.
19. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000110.
20. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Nkeck JR, Endomba FT, Kaze AD, et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2·3 million patients with tuberculosis. *Lancet Glob Heal.* 2019;7(4):e448–60.
21. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(7):783–96.
22. World Health Organization. Framework for collaborative action on tuberculosis and comorbidities [Internet]. 2022. 71 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/361989/9789240055056-eng.pdf?sequence=1>
23. Ugarte-Gil C, Moore DAJ. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: Problema aún sin resolver. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014;31(1):137–42.

24. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214–20.
25. Gil-Santana L, Almeida JL, Oliveira CAM, Hickson LS, Daltro C, Castro S, et al. Diabetes is associated with worse clinical presentation in tuberculosis patients from Brazil: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2016;
26. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: A prospective cohort study among tuberculosis patients in South-Eastern Amahra Region, Ethiopia. *Infect Dis Poverty*. 2016;
27. Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The tandem study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):780–8.
28. Calderon RI, Arriaga MB, Lopez K, Barreda NN, Sanabria OM, Fróes Neto JF, et al. High prevalence and heterogeneity of Dysglycemia in patients with tuberculosis from Peru: A prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–11.
29. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J. Stress hyperglycemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798–807.
30. Odone A, Houben RMGJ, White RG, Lönnroth K. The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):754–64.
31. Sinha R, Ngo MD, Bartlett S, Bielefeldt-Ohmann H, Keshvari S, Hasnain SZ, et al. Pre-Diabetes Increases Tuberculosis Disease Severity, While High Body Fat Without Impaired Glucose Tolerance Is Protective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11(July):1–13.
32. Xiu F, Stanojcic M, Diao L, Jeschke MG. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *Int J Endocrinol*. 2014;2014(9).
33. Kumar NP, Moideen K, Banurekha V V., Nair D, Babu S. Plasma proinflammatory cytokines are markers of disease severity and bacterial burden in pulmonary tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7):1–8.
34. Dorhoi A, Kaufmann SHE. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol*. 2014;26(3):203–9.
35. Boni FG, Hamdi I, Koundi LM, Shrestha K, Xie J. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement. *Infect Genet Evol*. 2022;97(August

2021).

36. Kumar NP, Banurekha V V., Nair D, Sridhar R, Kornfeld H, Nutman TB, et al. Coincident pre-diabetes is associated with dysregulated cytokine responses in pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014;9(11).
37. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. 2013;1:172. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
38. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Management of Tuberculosis - A guide to Essential Practice, Seventh Edition , 2019. 2019. 244 p.
39. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2004;51(2):139–49.
40. Lenaerts A, Barry CE, Dartois V. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses. *Immunol Rev*. 2015;264(1):288–307.
41. Grozdanovic Z, Berrocal Almanza LC, Goyal S, Hussain A, Klassert TE, Driesch D, et al. A novel reading scheme for assessing the extent of radiographic abnormalities and its association with disease severity in sputum smear-positive tuberculosis: An observational study in Hyderabad/India. *PLoS One*. 2015;10(9):1–16.
42. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: A systematic review. *Eur Respir J*. 2013;42(2):480–94.
43. Imperial MZ, Nahid P, Phillips PPJ, Davies GR, Fielding K, Hanna D, et al. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *Nat Med*. 2018;24(11):1708–15.
44. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. 2021 Jan 1;44:S15–33.
45. IDF - International Diabetes Federation. Diabetes Atlas de la FID. Vol. 8. 2017. 150 p.
46. Melissa J Gillett. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(November):197–200.
47. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000;118(2):503–8.

48. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, Stump CS, Ibdah JA, Sowers JR. Skeletal muscle insulin resistance: Role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(3):R673-80.
49. Yu WK, Li WQ, Li N, Li JS. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory counterregulatory hormone concentrations. *World J Gastroenterol*. 2003;9(8):1824–7.
50. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305.
51. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2004;56(5):1058–62.
52. Kerby JD, Griffin RL, MacLennan P, Rue LW. Stress-Induced Hyperglycemia, Not Diabetic Hyperglycemia, Is Associated With Higher Mortality in Trauma. *Ann Surg*. 2012;256(3):446–52.
53. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *J Infect*. 2007;55(4):340–6.
54. Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunol*. 2011;4(3):252–60.
55. Etna MP, Giacomini E, Severa M, Coccia EM. Pro-and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: A two-edged sword in TB pathogenesis. *Semin Immunol*. 2014;26(6):543–51.
56. Skerry C, Harper J, Klunk M, Bishai WR, Jain SK. Adjunctive TNF inhibition with standard treatment enhances bacterial clearance in a murine model of necrotic TB Granulomas. *PLoS One*. 2012;7(6):1–7.
57. O’Leary S, O’Sullivan MP, Keane J. IL-10 blocks phagosome maturation in Mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(1):172–80.
58. Eckold C, Kumar V, Weiner J, Alisjahbana B, Riza AL, Ronacher K, et al. Impact of intermediate hyperglycemia and diabetes on immune dysfunction in tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(1):69–78.
59. Jawad F, Shera AS, Memon R, Ansari G. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *J Pak Med Assoc*. 1995;45(9):237–8.
60. Hayashi S, Takeuchi M, Hatsuda K, Ogata K, Kurata M, Nakayama T, et al. The impact of nutrition and glucose intolerance on the development of tuberculosis in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis Volunt*. 2013;18(September

2013):84–8.

61. Sariko ML, Mpagama SG, Gratz J, Kisonga R, Saidi Q, Kibiki GS, et al. Glycated hemoglobin screening identifies patients admitted for retreatment of tuberculosis at risk for diabetes in Tanzania. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(4):423–6.
62. Menon S, Rossi R, Dusabimana A, Zdraveska N, Bhattacharyya S, Francis J. The epidemiology of tuberculosis-associated hyperglycemia in individuals newly screened for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–14.
63. Simon G. Radiology in Epidemiological Studies and some Therapeutic Trials. *Br Med J*. 1966;2(5512):491–4.
64. Moske DJS and DAK. Multinomial logistic regression. 2011;
65. Hoyt KJ, Sarkar S, White L, Joseph NM, Salgame P, Lakshminarayanan S, et al. Effect of malnutrition on radiographic findings and mycobacterial burden in pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2019;14(3):1–11.
66. M. Van Lettow, J. J. Kumwenda, A. D. Harries, C. C. Whalen, T. E. Taha, N. Kumwenda, C. Kang’ombe RDS. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 2004;8(March):211–7.
67. Podewils LJ, Holtz T, Riekstina V, Skripconoka V, Zarovska E, Kirvelaite G, et al. Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course, and mortality in MDR-TB patients. *Epidemiol Infect*. 2011;139(1):113–20.
68. Badawi A, Liu CJ. Obesity and Prevalence of Latent Tuberculosis: A Population-Based Survey. *Infect Dis Res Treat*. 2021;14:117863372199460.
69. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):149–55.
70. Badawi A, Gregg B, Vasileva D. Systematic analysis for the relationship between obesity and tuberculosis. *Public Health [Internet]*. 2020;186:246–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.06.054>
71. Palma Albornoz SP, Fraga-Silva TF de C, Gembre AF, de Oliveira RS, de Souza FM, Rodrigues TS, et al. Obesity-induced dysbiosis exacerbates *ifn- γ* production and pulmonary inflammation in the mycobacterium tuberculosis infection. *Cells*. 2021;10(7).
72. Ashenafi S, Bekele A, Aseffa G, Amogne W, Kassa E, Aderaye G, et al.

Anemia Is a Strong Predictor of Wasting, Disease Severity, and Progression, in Clinical Tuberculosis (TB). *Nutrients*. 2022;1–14.

73. Luo M, Liu M, Wu X, Wu Y, Yang H, Qin L, et al. Impact of anemia on prognosis in tuberculosis patients. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):329–329.
74. Guo X, Yang Y, Zhang B, Cai J, Hu Y, Ma A. Nutrition and clinical manifestations of pulmonary tuberculosis: A cross-sectional study in Shandong province, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2022;31(1):41–8.
75. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J*. 2005;5(7):579–83.
76. Murthy SE, Chatterjee F, Crook A, Dawson R, Mendel C, Murphy ME, et al. Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis. *BMC Med* [Internet]. 2018;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1053-3>
77. Perrin FMR, Woodward N, Phillips PPJ, McHugh TD, Nunn AJ, Lipman MCI, et al. Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(12):1596–602.
78. Palaci M, Dietze R, Hadad DJ, Ribeiro FKC, Peres RL, Vinhas SA, et al. Cavitory disease and quantitative sputum bacillary load in cases of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):4064–6.
79. Huangfu P, Laurence Y V., Alisjahbana B, Ugarte-Gil C, Riza AL, Walzl G, et al. Point of care HbA1c level for diabetes mellitus management and its accuracy among tuberculosis patients: A study in four countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(3):283–92.
80. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *PLoS One*. 2016;11(8):1–17.
81. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: A systematic review. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015;32:138–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
82. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Garden FL, Lecca L, Contreras C, et al. Chronic airflow obstruction after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *ERJ Open Res* [Internet]. 2017;3(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00026-2017>
83. WHO Global TB data Base. Peru TB report. 2017;1. Available from:

<https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

11. ANEXOS

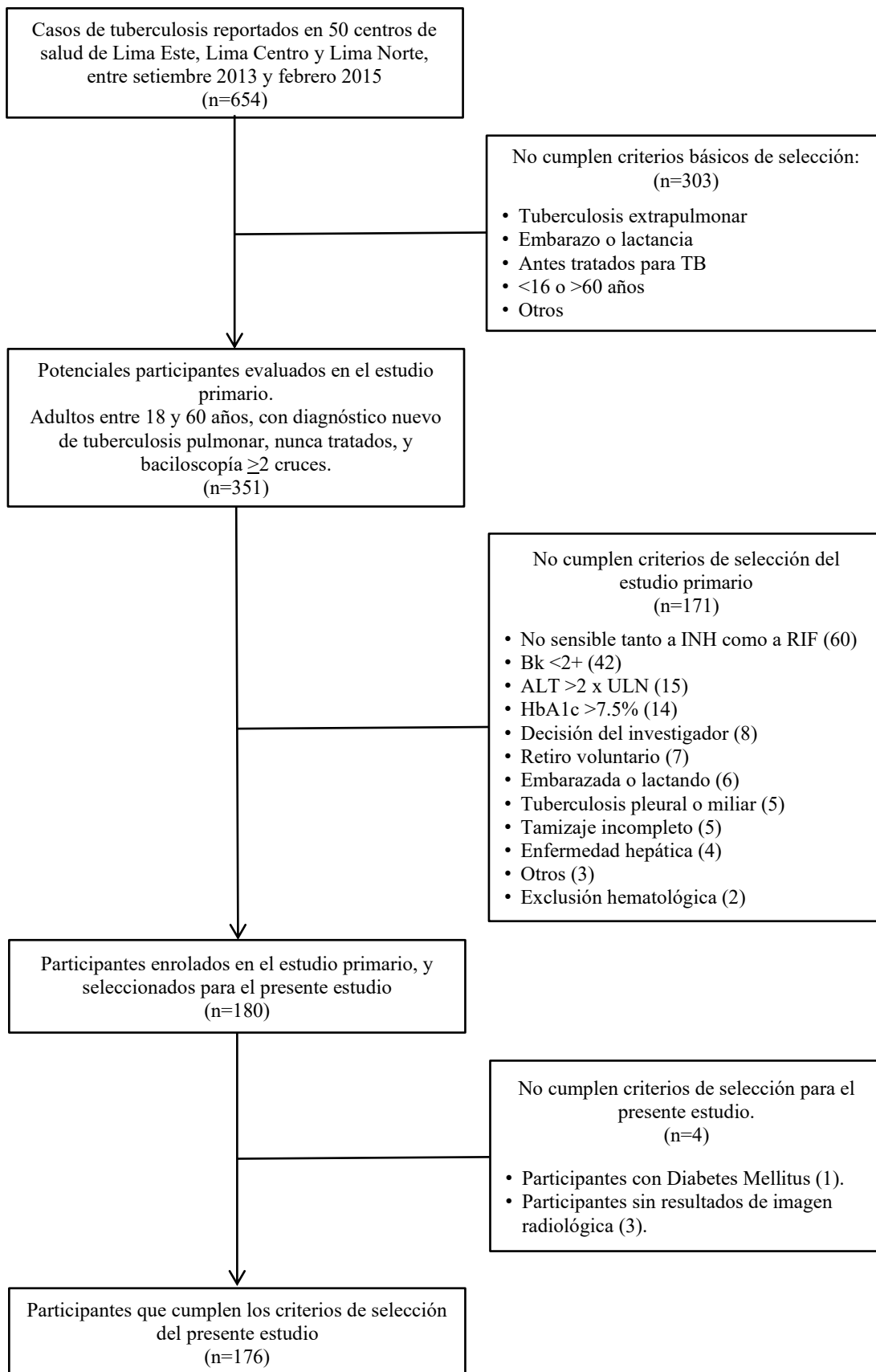
Anexo 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo y escala de medición	Fuente	Valores posibles
Extensión de Tuberculosis pulmonar	Progreso o avance de la afección en el parénquima pulmonar a causa de la tuberculosis	Grado de extensión de tuberculosis pulmonar. Establecido a través del criterio de un neumólogo, quien determinó el grado de la extensión tras la evaluación y lectura de las radiografías de tórax tomadas en la visita basal	Dependiente Categórica Dicotómica	Form 1: Tamizaje	Limitada Moderada-Extensiva
Hemoglobina glicosilada	Valores de glicemia en sangre por encima del valor normal y debajo de los niveles de DM	Valor de hiperglicemia intermedia determinada por la prueba de hemoglobina glicosilada (A1c) en sangre medida en la visita basal	Independiente Categórica Dicotómica	Form 12: Laboratorio	Normoglicemia: <5.7% Prediabetes: 5.7-6.4%
Edad	Tiempo de vida de una persona	Tiempo de vida en años del participante hasta el tamizaje/visita basal. Variable recolectada por autoreporte y corroborado con documento de identidad	Covariable Numérica Ordinal	Form 1: Tamizaje	≥18 años a ≤60 años
Sexo	Características biológicas, fisiológicas y anatómicas	Características fisiológicas y anatómicas que diferencian a los participantes entre hombre y mujer.	Covariable Categórica Dicotómica	Form 1: Tamizaje	Hombre y Mujer

	que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Variable recolectada por autoreporte y corroborado con documento de identidad en la visita basal			
Bacilosco- pía	Prueba de laboratorio para detectar la presencia de bacilos en una muestra determinada	Prueba de laboratorio para detectar bacilos de MTB en una muestra de esputo colectada en la visita basal.	Covariable Numérica Discreta	Form 11: Laborator io	2 cruces (++) o 3 cruces (+++)
Tiempo a la positivida d de cultivo MGIT	Tiempo de duración hasta la positividad de MTB en cultivo medio líquido (MGIT)	Tiempo, promedio en días, para la positividad del MTB, determinado por la fecha de inoculación y la fecha del crecimiento observado en el medio líquido MGIT. Proveniente de una muestra de esputo colectada en la visita basal.	Covariable Numérica Continua	Form 11: Laborator io	>0 días
Índice de Masa Corporal	Índice de Medida de Obesidad que asocia la masa y la talla de un individuo.	Valor obtenido a través de la fórmula de $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$. Recolectado en la visita basal	Covariable Categoría Politómica Ordinal	Form 5: Evaluació n del sujeto	Bajo Peso: <18.4; Normal: 18.5-24.9; Sobrepeso: 25.0-29.9 Obesidad: ≥30.0
Consumo de cigarros	Hábito nocivo	Antecedente o consumo actual de cigarros. Información recolectada en la entrevista médico-participante de la visita basal.	Covariable Categoría Dicotómica	Form 6: Antecede ntes	Sí y No

Consumo de alcohol	Hábito nocivo	Antecedente o consumo actual de alcohol. Entendiéndose como el consumo de cualquier bebida que contenga alcohol. Información recolectada en la entrevista médico-participante de la visita basal	Covariable Categórica Dicotómica	Form 6: Antecedentes	Sí y No
Consumo de drogas	Hábito nocivo	Antecedente o consumo actual de drogas. Entendiéndose como aquella sustancia que se consume en forma ilegal y que produce un efecto psicoactivo en el cuerpo. Información recolectada en la entrevista médico-participante de la visita basal.	Covariable Categórica Dicotómica	Form 6: Antecedentes	Sí y No
Hemoglobina	Cantidad de hemoglobina en sangre	Cantidad de hemoglobina en sangre, determinada en g/dl en la prueba de hematología en sangre recolectada en la visita basal	Covariable Numérica Continua	Form 12: Laboratorio	>6g/dl
Estado de VIH	Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana	Estado de infección por VIH determinado por la prueba rápida de tercera generación, desarrollada en la visita basal.	Covariable Categórica Dicotómica	Form 12: Laboratorio	Sí y No

Anexo 2. Diagrama de flujo del proceso de selección



Anexo 3. Tablas

Tabla 1. Características de pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar sensible, en Lima, Perú. 2013-2015.	
Características	N: 176 (%)
Sexo	
Mujer	65 (36.9)
Hombre	111 (63.1)
Edad (años)	25 (20.5-36.5) ^b
Índice de Masa Corporal	
Bajo peso	26 (14.8)
Normal	124 (70.5)
Sobrepeso	21 (11.9)
Obesidad	5 (2.8)
Consumo de alcohol	
No	94 (53.4)
Si	82 (46.6)
Consumo de Cigarros	
No	131 (74.4)
Si	45 (25.6)
Consumo de drogas	
No	150 (85.2)
Si	26 (14.8)
Baciloscopía	
2(++)	86 (48.9)
3(+++)	90 (51.1)
Tiempo a la Positividad de Cultivo	
Días	4.75 (4-5.6) ^a
Contaminados	50(28.4)
Estado de VIH	
No reactivo	172 (97.7)
Reactivo	4 (2.3)
Hemoglobina (g/dl)	12.0 ± 1.59 ^b
Hemoglobina Glicosilada	
Normoglicemia (<5.7%)	146 (82.9)
Prediabetes (5.7 a 6.4%)	30 (17.1)
Extensión de la Tuberculosis Pulmonar	
Limitada	72 (40.9)
Moderada	82 (46.6)
Extensiva	22 (12.5)
^a Mediana (Rango Intercuartil: Q1-Q3); ^b Media ± desviación estándar; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.	

Tabla 2 Evaluación de las frecuencias de prediabetes en las tres categorías de extensión de tuberculosis pulmonar.

Variables	TBP limitada n (%)	TBP Moderada n (%)	TBP Extensiva n (%)
	72 (40.9)	82 (46.6)	22 (12.5)
Hemoglobina Glicosilada			
Normoglicemia (<5.7%)	66 (45.2)	66 (45.2)	14 (9.6)
Prediabetes (5.7 a 6.4%)	6 (20)	16 (53.3)	8 (26.7)

Tabla 3. Factores Asociados a la Extensión de la Tuberculosis Pulmonar en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible, en Lima, Perú. 2013-2015.

Variables	TBP limitada n(%)	TBP Moderada-Extensiva n(%)	p
	72 (40.9)	104 (59.1)	
Hemoglobina Glicosilada			0.011
Normoglicemia (<5.7%)	66 (45.2)	80 (54.8)	
Prediabetes (5.7 a 6.4%)	6 (20)	24 (80)	
Sexo			0.086
Mujer	32 (49.2)	33 (50.8)	
Hombre	40 (36.0)	71 (64.0)	
Edad (años)	25.5 (22-35) ^b	25 (20-37) ^b	0.681 ^d
Índice de Masa Corporal			0.047
Bajo peso	6 (23.1)	20 (76.9)	
Normal	59 (47.6)	65 (52.4)	
Sobrepeso	6 (28.6)	15 (71.4)	
Obesidad	1 (20)	4 (80)	
Consumo de alcohol			0.867
No	39 (41.5)	55 (58.5)	
Si	33 (40.2)	49 (59.8)	
Consumo de Cigarros			0.835
No	53 (40.5)	78 (59.5)	
Si	19 (42.2)	26 (57.8)	
Consumo de drogas			0.146
No	58 (38.7)	92 (61.3)	
Si	14 (53.9)	12 (46.1)	
Baciloscopía			0.387
2(++)	38 (44.2)	48 (55.8)	
3(+++)	34 (37.8)	56 (62.2)	
Tiempo a la Positividad de Cultivo			
Días	4.8 (4.3-5.7) ^c	4.7 (3.8-5.3) ^c	0.217 ^d
Contaminados ^a	13(26)	37(74)	
Estado de VIH			0.542
No reactivo	70 (40.7)	102 (59.3)	
Reactivo	2 (50)	2 (50)	
Hemoglobina (g/dl)	12.3 ± 1.5	11.8 ± 1.6	0.054 ^e

^aCultivos excluidos del análisis; ^bMediana (Rango Inter cuartil: Q1-Q3); ^cMedia ± desviación estándar; ^dU de Mann-Whitney; ^eT-Student; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 4: Análisis estratificado del Índice de Masa Corporal para evaluar si modifica el efecto de Prediabetes en la Tuberculosis Pulmonar moderada-extensiva.

Índice de Masa Corporal	TBP limitada n/N(%)	TBP moderada- extensiva n/N(%)	RP
Bajo Peso			
Normoglicemia	5/21 (24%)	16/21 (76%)	
Prediabetes	1/5 (20%)	4/5 (80%)	1.05
Peso Normal			
Normoglicemia	55/104 (53%)	49/104 (47%)	
Prediabetes	4/20 (20%)	16/20 (80%)	1.70
Sobrepeso			
Normoglicemia	5/16 (31%)	11/16 (69%)	
Prediabetes	1/5 (20%)	4/5 (80%)	1.16
Obesidad			
Normoglicemia	1/5 (20%)	4/5 (80%)	
Prediabetes	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
Test de homogeneidad Breslow & Day: p=0.7616			

Tabla 5. Análisis de regresión múltiple con factores independientemente asociados a la extensión de la Tuberculosis Pulmonar.

Características	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	RP	IC 95%	P	RP	IC 95%	P
Hemoglobina Glicosilada						
Normoglicemia (<5.7%)	Ref			Ref		
Prediabetes (5.7 a 6.4%)	1.46	1.16-1.84	0.001	1.32	1.01-1.72	0.043
Sexo						
Mujer	Ref			Ref		
Hombre	1.26	0.95-1.66	0.103	1.63	1.18-2.23	0.003
Edad (años)	1	0.99-1.01	0.906	1	0.99-1.01	0.387
Índice de Masa Corporal						
Bajo peso	1.47	1.12-1.92	0.005	1.34	1.03-1.75	0.028
Normal	Ref			Ref		
Sobrepeso	1.36	1.00-1.87	0.057	1.41	1.02-1.95	0.040
Obesidad	1.52	0.95-2.44	0.078	1.90	1.18-3.04	0.008
Consumo de alcohol						
No	Ref					
Si	1.02	0.80-1.31	0.867			
Consumo de Cigarros						
No	Ref					
Si	0.97	0.73-1.30	0.838			
Consumo de drogas						
No	Ref					
Si	0.75	0.49-1.16	0.201			
Carga Bacilar						
2(++)	Ref					
3(+++)	1.11	0.87-1.43	0.391			
Tiempo a la Positividad de Cultivo^a	0.94	0.84-1.07	0.394			
Estado de VIH						
No reactivo	Ref			Ref		
Reactivo	0.84	0.31-2.27	0.736	0.78	0.34 - 1.80	0.558
Hemoglobina (g/dl)	0.93	0.86-0.99	0.047	0.89	0.82 - 0.97	0.010

^a50 cultivos contaminados excluidos del análisis; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Tabla 6: Tiempo a la positividad de Cultivo MGIT para los grupos de Hemoglobina Glicosilada, Normoglicemia (<5.7%) y Prediabetes (5.7-6.4%)

	Tiempo a la Positividad de Cultivo (días)					
Hemoglobina Glicosilada (n/N)	Mediana	RIC	Min	Max	Media (DE)	P*
Normoglicemia (105/126)	4.8	4.2 - 5.7	3.1	16.2	5.12 (±1.7)	0.121
Prediabetes (21/126)	4.4	3.8 - 5	3.5	7.8	4.7 (±1.3)	
*Valor-p de la prueba U de Mann-Whitney; RIC: Rango Intercuartil; DE: Desviación estándar.						

Anexo 4. Gráficos

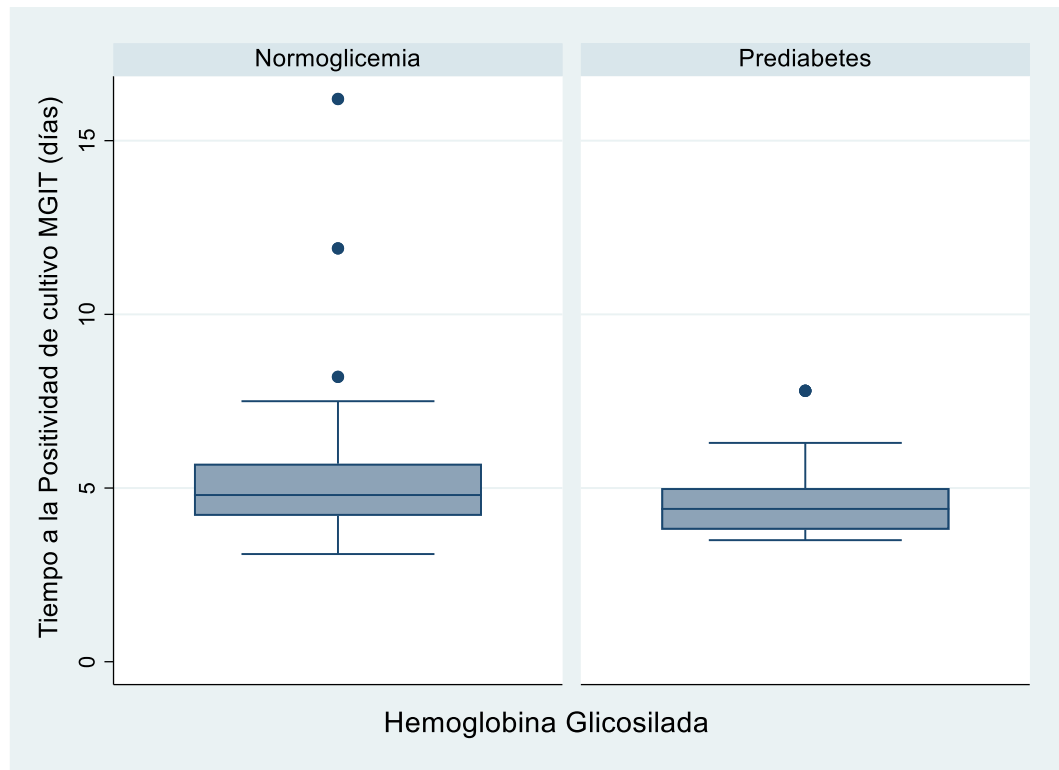


Gráfico 1: Diagrama de Caja del Tiempo a la Positividad de Cultivo (días) para cada grupo de Hemoglobina Glicosilada: normoglicemia (<5.7%) y prediabetes (5.7 - 6.4%)