

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**SECRETARIA DE SALUD**

**“Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE**

**NEUMOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**Dr. Edgar Urquidez Bazúa**

**ASESOR DE TESIS: Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama**

**Sede: NEUMOLOGÍA**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**MÉXICO D.F. 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	7
JUSTIFICACION.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES.....	17
CUADROS Y FIGURAS.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	19

## **INTRODUCCIÓN.**

La tuberculosis hasta el día de hoy sigue siendo una causa de morbi-mortalidad elevada que afecta profundamente el desarrollo económico de las economías emergentes como nuestro país, y representa la cuarta parte de las muertes evitables, reportando estos países en vías de desarrollo el 80% de los casos <sup>1</sup>. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su reporte anual para el año se estimaron 8.6 millones de casos nuevos, con 1.3 millones de muertes, la mayoría de ellas evitables, constituyendo la segunda causa de muerte de origen infeccioso. <sup>1</sup>

En México, según datos de la plataforma única de registro del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), en el año 2013 se reportaron 21,381 casos de TB en todas sus formas, como es de esperarse el 81.7% fueron casos de tuberculosis pulmonar (TBP). Aproximadamente el 58.6% de los pacientes con TB en México presentan alguna enfermedad asociada, siendo una de las más frecuentes la diabetes mellitus (DM), según el reporte de la SINAVE 20.8% de los casos registrados el 2013 estuvieron asociados a esta comorbilidad, y el 5.6% se asoció a la co-infección por VIH.

Tratar a un paciente con tuberculosis es importante no solo para la curación del enfermo sino también para cortar la cadena de contagio, por lo que es importante identificar a la población de riesgo como son los pacientes con Diabetes Mellitus y pacientes con co-infección por VIH y realizar la detección oportuna de la enfermedad para poder administrar un tratamiento efectivo. La efectividad del tratamiento de primera línea para tuberculosis fármaco sensible (TB-FS) es aproximadamente del 98%, en cambio en los casos de TB fármacoresistente (TB-FR) la eficacia es muy variable se ha descrito entre el 60 al 80% dependiente del programa en el que se administra.

### **Tuberculosis fármacoresistente**

La fármacoresistencia en tuberculosis está originada por la presencia de mutaciones genéticas puntuales, que ocurren de manera natural durante la replicación del bacilo, incluso a pesar de su baja tasa de multiplicación. Algunas mutaciones genéticas afectan los sitios de acción de los fármacos antituberculosis, confiriendo resistencia a la acción de los mismos (Tabla 1). La tasa de mutaciones genéticas para conferir resistencia es muy baja y diferente para cada fármaco (Tabla 2).

Tabla 1.

<b>Fármaco</b>	<b>Mutación</b>	<b>Porcentaje de mutaciones</b>
<b>Isoniacida</b>	<i>KatG</i>	40 – 60
<b>Isoniacida – Etionamida</b>	<i>inhA</i>	15 – 43
<b>Isoniacida</b>	<i>ahpC</i>	10
<b>Isoniacida</b>	<i>kasA</i>	Desconocido
<b>Rifampicina</b>	<i>rpoB</i>	>96
<b>Pirazinamida</b>	<i>pncA</i>	72-97
<b>Etambutol</b>	<i>embB</i>	47-65
<b>Estreptomicina</b>	<i>rpsL</i>	70
<b>Estreptomicina</b>	<i>rrs</i>	70
<b>Fluoroquinolonas</b>	<i>gyrA</i>	75 – 94

Tabla 2

<b>Isoniacida</b>	1 x 10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup> Bacilos
<b>Rifampicina</b>	1 x 10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> Bacilos
<b>Estreptomicina</b>	1 x 10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup> Bacilos
<b>Etambutol</b>	1 x 10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup> Bacilos
<b>Pirazinamida</b>	1 x 10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup> Bacilos
<b>Quinolonas</b>	1 x 10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup> Bacilos
<b>Resto</b>	1 x 10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup> Bacilos

La presencia de cepas M.tb. fármacoresistentes está originada por la selección de cepas resistentes. Al iniciar el tratamiento antituberculosis con un solo fármaco, o con un esquema inadecuado, inicialmente hay un período de mejoría por la destrucción de cepas sensibles, pero posteriormente se van a seleccionar aquellos bacilos resistentes que en poco tiempo será la población dominante y por lo tanto el fármaco utilizado ya no será de utilidad. De esto podemos definir que toda

monoterapia ya sea real o encubierta llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias. El uso de los fármacos anti-tuberculosis, no son los causales de las mutaciones genéticas, pero si son responsables de la selección de los bacilos resistentes.

Los pacientes con tuberculosis fármacoresistente se pueden presentar de dos maneras: pacientes con *resistencia primaria*, pacientes que adquieren la enfermedad al contagiarse de cepas ya seleccionadas y habitualmente existe el antecedente de contacto con algun otro paciente fármacoresistente; *pacientes con resistencia adquirida o secundaria* que se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) detrás de la cual, siempre se encuentra un error humano ya sea por el médico que prescribe una mala pauta de tratamiento o el enfermo al no cumplir el tratamiento de manera adecuada.

Existen diversos tipos de resistencia en tuberculosis:

TB Mono-resistente:

TB-Poli-resistente:

TB-Multifarmacoresistente: ocasionada por una cepa de M.tb. con resistencia a isoniazida y rifampicina de manera concomitante e in-vitro. Habitualmente es un evento muy grave y se requiere de tratamiento con fármacos de segunda línea (TABLA 3).

TB-Extensamente resistente: se define por la resistencia a una quinolona y un inyectable de segunda línea además de la resistencia a la isoniazida y rifampicina. El pronóstico en este grupo de pacientes no es bueno y requieren de manejo con esquemas individualizados, muchas veces con fármacos de poca utilidad. (TABLA 3)

GRUPO	FARMACOS
Grupo 1	Fármacos orales de primera línea de Etambutol (E); pirazinamida (Z)
Grupo 2	Inyectables Capreomicina (Cm) Kanamicina (Km); Amikacina (Am);
Grupo 3	Fluoroquinolonas Ofloxacino (Ofx); Levofloxacino (Lfx); Moxifloxacino (Mfx)
Grupo 4	Bacteriostáticos orales de segunda línea Etionamida (Eto); protionamida (Pto); Cicloserina (Cs); terizidona (Trd); Ácido p-aminosalicílico (PAS)
Grupo 5	Fármacos de eficacia poco clara Clofazimina (Cfz); Amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv); Linezolid (Lzd); tioacetazona (Th); imipenem/cilastatin (Ipm/Cln); dosis altas de isoniazida; Claritromicina (Clr)

La presencia de cepas de *M. tuberculosis* fármacoresistentes amenazan los esfuerzos de cualquier programa para el control de esta enfermedad porque se requieren de tratamientos prolongados y de menor efectividad el cual además

presenta múltiples efectos adversos. La OMS estimó para 2012 alrededor de 450,000 casos nuevos TB-MFR. La TB-MFR causó un total de 170,00 muertes ese año a nivel mundial.

En México durante los últimos 10 años ha sido evidente el incremento de casos de TB-FR en México, para el año 2013 se reportaron un total de 835 casos siendo el 71% casos de TB-MFR, 13% fueron monorresistentes, 15% fueron polirresistentes y el 1% tenía resistencia extendida <sup>2</sup>.

## **ANTECEDENTES.**

La tuberculosis causa una morbi-mortalidad elevada que afecta profundamente el desarrollo económico de las economías emergentes, donde representa la cuarta parte de las muertes evitables, reportando estos países en vías de desarrollo el 80% de los casos <sup>1</sup>.

En nuestro país sigue siendo un reto importante para la salud pública, y según el registro y notificación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Tuberculosis, en el año 2013 se reportó un total de 19,738 casos nuevos de tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar en todo el país, correspondiendo a una tasa de incidencia de 16.8 casos por cada 100 mil habitantes. La tasa más elevada se ubicó en Baja California. De esos casos nuevos, 2.3% fueron reingresos al programa de tratamiento de TB, 4.8% fueron recaídas y 0.4% fueron fracasos <sup>2</sup>.

Una complicación creciente del manejo inadecuado de fármacos antituberculosis es la fármacoresistencia (TB-FR) del M. tuberculosis. Para el primer semestre de 2013, el informe anteriormente citado reportó 835 casos de TB-FR, de éstos, 595 (71%) enfermos fueron multidrogoresistentes (TB-MDR). Otros 125 casos (15%) fueron polirresistentes, ciento cuatro (13%) fueron monodrogoresistentes y 11 pacientes (1%) tuvieron resistencia extendida (TB-XDR). Once entidades federativas concentraron el 80% de los TB-FR, las 5 principales son Veracruz, Guerrero, Chiapas, Sinaloa y Tamaulipas <sup>2</sup>.

De los 835 pacientes con TB-FR descritos, el 84% tenían al menos una comorbilidad, siendo la principal diabetes mellitus que se presentó en el 49% de los casos, patologías asociadas fueron la desnutrición, el alcoholismo, el tabaquismo, la infección VIH/SIDA y la insuficiencia renal crónica.

## **DIABETES Y TUBERCULOSIS.**

Al igual que en otros países, la epidemia de VIH-SIDA, la Diabetes mellitus, la desnutrición, las adicciones y la resistencia a fármacos antituberculosis agravan el panorama epidemiológico de la Tuberculosis en México. La DM ha registrado un importante incremento en su prevalencia, pasando de una tasa de 6.3% en 1993 a 14.4% en 2006 y desde el año 2003 ha habido un aumento general de casos de Tuberculosis en pacientes con DM. La prevalencia nacional fue de 17,658 casos, con una media anual nacional de 2,523 casos nuevos diagnosticados y registrados. En 2012 se registró un total de 4,160 casos nuevos de Tuberculosis en pacientes diabéticos. El 90% de ellos presentó una localización pulmonar <sup>2</sup>.

La presencia de diabetes mellitus en pacientes con TB impone importantes alteraciones inmunológicas, concentraciones séricas inadecuadas de fármacos



antituberculosis e interacciones medicamentosas. La DM afecta la respuesta inmune hacia *Mycobacterium tuberculosis* ya que causa disminución de la quimiotaxis, afecta profundamente la fagocitosis, la presentación de antígenos, la activación del complemento y la activación celular. Se ha reportado hasta 53% de concentraciones séricas de Rifampicina más baja en pacientes diabéticos con tuberculosis. Lo que no está claro aún es cuál de los parámetros farmacocinéticos es el afectado y por qué mecanismo. Recíprocamente Rifampicina, un potente inductor del citocromo P450, acelera el metabolismo de los carbohidratos y se asocia a hiperglucemia e hiperinsulinemia, además que induce metabolismo aumentado de sulfonilureas y tiazolidinonas, que son metabolizadas por citocromo P450.

Aunque no hay diferencias en la presentación clínica, los pacientes con TB y DM tienden a tener mayor severidad de los cuadros de hemoptisis y fiebre, mayor afección radiológica de cuadrantes inferiores, más lesiones cavitadas y mayor compromiso difuso.

A pesar de la heterogeneidad de los estudios, se ha demostrado de manera consistente la relación entre la presencia de Diabetes Mellitus y el riesgo de desarrollar tuberculosis, cuyo RR se describe entre 1.16 a 7.8. En México, Ponce De León y cols.<sup>4</sup> en un estudio realizado en 12 municipalidades de Orizaba, Estado de Veracruz entre marzo de 1995 y marzo de 2003, reportan que la tasa de tuberculosis es más alta en individuos diabéticos que en los no diabéticos (209.5% vs 30.7% por 100,000 personas/año,  $p < 0.0001$ ), con un RR de 6.8 veces (IC 95% 5.7-8.2,  $p < 0.0001$ ).

Se ha descrito que la evolución clínica y bacteriológica de la enfermedad es diferente. En una revisión sistemática de la literatura, Baker y colaboradores<sup>7</sup>, incluyeron 33 estudios (20,127 pacientes), de los cuales 9 reportaron resultados de conversión de esputo a los 2 y 3 meses, 12 reportaron resultados combinados de fracaso terapéutico y muerte, 23 reportaron muertes, 4 reportaron muertes ajustadas para la edad y otros confusores, 5 reportaron recaídas y 4 reportaron recurrencias con tuberculosis resistente a medicamentos anti-tuberculosis. La diabetes mellitus se asoció con un incremento del riesgo de fracaso y muerte durante el tratamiento de la tuberculosis con un RR de 1.69 (95% CI, 1.36 to 2.12). El RR para muerte durante el tratamiento sin ajustar fue de 1.89 (95% CI, 1.52 to 2.36) y aumentó a 4.95 (95% CI, 2.69 to 9.10) en los estudios donde se ajustó para confusores potenciales.

Aunque el riesgo relativo de recaída de la tuberculosis en los pacientes diabéticos fue de 3.89 (IC 95%, 2.43- 6.23) éste hallazgo no fue estadísticamente significativo y el estudio pudo haber subestimado el riesgo de recaída debido a que los

pacientes diabéticos tendían a morir en el curso del tratamiento, antes de que se les detectara una recaída. Los estudios que abordaron la probabilidad de recaída con tuberculosis drogo-resistente en pacientes diabéticos sólo reportaron 208 casos de Tb- MDR y al parecer, esto limitó el poder de los estudios. El RR encontrado fue 1.24 (IC 95%,0.72- 2.16) el cual no es significativo. Los autores concluyeron que no había evidencia para afirmar que la diabetes mellitus se asocia con recaída de la enfermedad con microorganismos resistentes.

Ficher-Hoch y colaboradores<sup>8</sup> analizaron retrospectivamente a 2,878 pacientes con tuberculosis en la frontera entre Texas y México, encontrando que en general, el 5.6% de ellos tuvo TB-MR, del lado de México fue más alta, 7.8%. En Texas la tuberculosis resistente a fármacos se asoció independientemente a diabetes mellitus tipo 2 (OR 2.1, IC 95%, 1.1-4.2), ajustando para edad, género, abuso de drogas y alcohol, infección de VIH e historia previa de tuberculosis. En México, ajustándola para edad y género la asociación con diabetes fue con un OR 1.80 (CI 95%, 1.1-2.9).

Ferrer Gustavo y colaboradores<sup>9</sup> reportaron los resultados de 46 mexicanos radicados en Estados Unidos tratados por TB-MDR de los cuales 13 (27%) tenían diabetes mellitus. En promedio fueron resistentes a 3,75 medicamentos anti tuberculosis, el 65% cumplió criterios de cura, 4% presentaron falla del tratamiento, murió el 6% y el 24% abandonaron el tratamiento, pero estos resultados no se reportaron con análisis en el subgrupo de pacientes diabéticos.

Aunque no se informaron resultados de pacientes diabéticos con TB-MDR, Jiménez Corona y colaboradores<sup>10</sup> informaron que entre pacientes diabéticos con tuberculosis, la prevalencia es del 29%, estos pacientes tienen manifestaciones clínicas más severas, más cavidades en a radiografía (OR 1.80, 95% CI 1.35 to 2.41), conversión del esputo más tardada (OR 1.51, 95% CI 1.09 to 2.10), una mayor probabilidad de falla al tratamiento (OR 2.93, 95% CI 1.18 to 7.23) y de recurrencia (HR 1.76, 95% CI 1.11 to 2.79).

En el instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), donde se llevara a cabo el presente estudio, durante el Lustró 2006–2010 hubieron 21,286 egresos hospitalarios, de los cuales 1,327 (6.2%) tuvieron diagnóstico de tuberculosis o sus secuelas. El 64.6%( 857) correspondió al sexo masculino, la edad media fue de 46.9 años (DS±18.8). El promedio de días de estancia intrahospitalario (DEIH) fue 15.9 días (DS±13.7). Durante el lustro, la tuberculosis se mantuvo dentro de las diez principales causas de morbilidad y de mortalidad en el Instituto. De los 1,327 casos de tuberculosis, 140 (10.6%) fallecieron, el 75.7% (106) correspondió al sexo masculino y la edad promedio fue de 52.6 años (DS±18.7). Entre las comorbilidades más frecuentes, la diabetes mellitus representó el 17.9% de los

casos, seguida de VIH/SIDA con el 16.8%, la neumonía con el 6.6% y con el 1.8%<sup>5</sup>.

En INER, Lanza Girón <sup>11</sup> recopiló de manera retrospectiva información de 410 pacientes con diagnóstico de tuberculosis y fármaco resistencia a uno o más medicamentos anti-tuberculosis, encontrando una frecuencia de 60.5% del total de casos diagnosticados mediante bacteriología entre 1990 y 1998. El 86.4% de los casos mostraron multidrogoresistencia y no se describió la frecuencia de diabetes mellitus en este estudio. Más recientemente, Gallegos Disdua <sup>6</sup> revisó 111 pacientes con diagnóstico bacteriológico de tuberculosis, encontrando 48.6% con múltifármacoresistencia. Tampoco se reportó la frecuencia de diabetes mellitus en este grupo.

## **JUSTIFICACIÓN**

La diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo en nuestro medio para padecer tuberculosis, mas del 20% de todos los casos están asociados a esta comorbilidad, y la TBP-MFR no escapa a esta realidad aunque no se ha establecido claramente la asociación.

Desde su creación el INER ha atendido pacientes con TBP incluyendo las formas resistentes, sin embargo es a partir del años 2010 que el programa nacional de Tuberculosis cuenta con un programa para el tratamiento de casos con TBP-MFR y el INER es el centro nacional de referencia, por lo que se reciben pacientes de diferentes partes de la república los cuales han sido tratados de manera sistemática por lo que será importante describir las características de estos pacientes y la frecuencia de DM2 asociada a la TBP MFR.

En nuestro medio son escasos los estudios que se han realizado sobre la relación entre TBP-MFR y diabetes, por lo es importante tener información acerca de las las características clínicas de estos pacientes y el impacto que pudiera tener la diabetes mellitus en cuanto la evolución de la TBP-MFR. La información que se obtenga de este trabajo en el grupo de pacientes tratados en el INER nos permitirá tener información acerca de la realidad a nivel nacional.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La tuberculosis hasta la actualidad continúa siendo un problema de salud pública, y el incremento de las cepas farmacóresistentes dificulta cada vez más el control de esta enfermedad. En México, existe un incremento alarmante de la prevalencia de DM2, del 6.7% en 1993 al 14.4% el 2011, siendo este uno de los factores de riesgo más importantes en nuestra población para padecer tuberculosis, encontrándose esta asociación hasta en el 20% de los pacientes con Diagnóstico de tuberculosis. Aunque durante los últimos 10 años se ha notado un descenso lento pero progresivo del número de casos de tuberculosis en México, es evidente el incremento progresivo de los casos con TB-FR, sobre todo los casos de TBP-MFR y aún no sabemos la prevalencia de DM en estos pacientes, además de las características clínicas, y evolución durante el tratamiento antituberculosis de segunda línea.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con TB-MFR referidos a la clínica de tuberculosis del INER en el periodo entre 2010 y 2013.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características generales, clínicas y demográficas de los pacientes con TBP-MFR y pacientes con TBP-MFR y DM2
2. Describir la evolución clínica de los pacientes con TB-MFR y DM-2.
3. Describir el desenlace de los pacientes con TB-MFR en cuanto a las tasas de curación, abandono, fracaso, y muerte.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se llevará a cabo un estudio clínico descriptivo, retrospectivo, cuyo universo incluirá todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis multifármacoresistente seguidos y atendidos en la clínica de tuberculosis del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el periodo comprendido entre 2010 y 2013.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes identificados para recolectar las variables de interés.

Un caso de diabetes mellitus se definió por el antecedente de DM2 referido por el paciente y/o como niveles de glucemia sanguínea en ayuno mayor a 126mg/dl en al menos dos ocasiones, o niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 6.5.

Se revisará los expedientes clínicos de los pacientes identificados para recolectar las variables de interés del estudio.

### **Criterio de inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de TB-MFR confirmado por cultivo con pruebas de fármacosensibilidad que demuestren resistencia a isoniacida y rifampicina de manera concomitante o por GeneXpert que demuestre resistencia a rifampicina.
2. Pacientes con estudios de laboratorios completos al menos al inicio de la enfermedad que incluyan al menos química sanguínea y/o hemoglobina glucosilada.
3. Pacientes con expediente clínico accesible.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que no cuenten con estudio microbiológico, que confirme la presencia de TBP-MFR.
2. Pacientes con TB-MFR extrapulmonar

### **Criterios de eliminación:**

1. Pacientes con expediente clínico no disponible.
2. Pacientes que no cuenten con registros de laboratorios clínicos.

### **Variables de estudio.**

1. Edad.
2. Género.
3. Lugar de residencia.
4. Historia de alcoholismo.
5. Historia de infección por VIH
6. Numero de fármacos a los que se tiene resistencia
7. Niveles de glucosa sanguínea en ayuna
8. Niveles de hemoglobina glucosilada
9. Tiempo de conversión bacteriológica
10. Tiempo de administración de la fase bactericida.
11. Tiempo total de tratamiento antituberculosis de segunda línea
12. Respuesta al tratamiento anti tuberculosis
13. Tasa de recurrencias.
14. Tasa de cura.
15. Número de fallecidos durante el seguimiento.



## RESULTADOS

Durante el período 2010 – 2013 el INER egresó a 1248 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, 950 con TBP. La clínica de tuberculosis identificó 51 casos de TBP-MFR y 3 casos de TBP-XDR. De los 54 casos con TBP-MFR, 37 fueron diagnosticados en el INER, 16 ya tenían el diagnóstico pero fueron referidos para tratamiento, 3 pacientes ya con diagnóstico y tratamiento establecido y fueron referidos al INER por presencia de efectos adversos. De estos 54 pacientes 31 fueron hombres, 23 mujeres, con una edad promedio de 42 años (19-77), 21 pacientes tenían antecedente de contacto con un paciente con TBP, en 6 casos el contacto fue un paciente ya conocido con TBP MFR pero solo un caso se trató como TBP MFR desde el inicio. La mediana entre el primer diagnóstico de tuberculosis y el inicio de Tratamiento de segunda línea fue de 3 años, solo en caso el diagnóstico se realizó de manera inicial y no tuvo tratamiento previo, en promedio los paciente tenían 2 (1-4) tratamientos previos, 40 (74%) pacientes tenían antecedente de fracaso al tratamiento previo, 22% aparentemente habían sido declarados como curados y solo un caso se determinó como tratamiento concluido.

Se encontraron 26 pacientes con DM2 como comorbilidad con una mediana de tiempo de evolución de 11 años (0-26 años), de estos 3 pacientes fueron diagnosticados con DM2 a momento del Diagnostico de la TBP-MFR. Entre otras comorbilidades, encontramos solo 1 paciente con antecedente de infección por VIH, 20 (37%) tenían desnutrición con un IMC menor de 18.5 kg/m<sup>2</sup> de acuerdo a la clasificación de la OMS.

Entre los pacientes con DM2, la mediana de glucosa al inicio del tratamiento en 24 pacientes fue de 202 mg/dL (68-525), en 2 pacientes no se obtuvo el dato porque fueron referidos al servicio ya con tratamiento iniciado por presencia de efectos adversos. La mediana de hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue de 9,0% (6.4% - 13.5%), este dato solo se obtuvo en 19 pacientes. La función renal inicial fue calculada a través de la fórmula MDRD, y aunque la mediana de filtración glomerular es de 102 ml/min (48-175), en 11 pacientes (44%) ya tenían ERC estadio 2 de la clasificación de K/DOQI, 4 de estos pacientes ya conocían que tenían antecedente de ERC, en los demás se estableció el diagnóstico al momento de la evaluación inicial. No se realizó determinación de proteinuria en orina de 24 hrs ni EGO de manera rutinaria para determinar daño renal inicial. Los pacientes con DM2 tenían un IMC 24.5 kg/m<sup>2</sup> (13.39 – 31.24) el cual fue significativamente mayor que en los pacientes sin DM2 quienes tenían un IMC de 18.5 kg/m<sup>2</sup> (11.41 – 30.02)

A todos los pacientes se les realizó cultivo y pruebas de farmacósensibilidad (PFS), por los métodos convencionales, los pacientes con TBP MDR fueron resistentes en promedio a 3.4 drogas, como es de esperarse, los pacientes con TBP preXDR y XDR tenían resistencia a 6.1 drogas. Todos los tratamientos fueron establecidos de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, brevemente: se incluyó al menos 4 fármacos con evidencia de actividad frente a la cepa, dentro ellos un aminoglucósido (Cm, Km, Am), una fluoroquinolona (ofx, Lfx y Mfx) y fármacos bacteriostáticos orales (PAS, Pto, Cs). Los esquemas de tratamiento incluyeron en promedio en promedio 6 (5-7) drogas, no se realizó ninguna diferencia en el diseño por la presencia de DM2.

Para fines del 2013 de los 54 pacientes incluidos, 8 pacientes concluyeron tratamiento antituberculosis de segunda línea como curación de los cuales 7 son pacientes con antecedente de DM2, 13 pacientes se encuentran aun en tratamiento, 6 de ellos con antecedente de DM2, 6 pacientes abandonaron tratamiento, hubo un fracaso al tratamiento y este paciente no tenía como comorbilidad DM2; 8 pacientes fueron transferidos a nuestro programa y finalmente 8 pacientes fallecieron durante el tratamiento, de los cuales 5 tenían como comorbilidad DM2.

Entre los pacientes con TBP-MFR que completaron tratamiento o se encuentran en tratamiento antituberculosis el tiempo promedio de negativización del cultivo fue de 2.3 (1.0 – 3.7) meses; en los pacientes sin DM2 fue de 2.63 (3.7-1.0) meses y en los pacientes con DM2 fue de 2.2 (3.4-1.0) meses no encontrándose diferencia significativa. La duración promedio de la fase intensiva en los pacientes con TBP MFR fue de 7.04 (4.6 – 8.7) meses, en pacientes con DM2 fue de 6.8 meses y en no diabéticos de 7.15 meses. El tiempo total del tratamiento fue de 24.2 (18.7 – 26.7) meses no habiendo diferencia entre diabéticos y no diabéticos.

## CUADROS Y FIGURAS

Tabla 1. Características generales.

Características	Tuberculosis Fármaco Resistente n=54
<b>Edad (años)</b>	
Media	43.0
Rango	19 – 77
<b>Genero</b>	
Femenino	23 (42.6%)
Masculino	31 (57.4%)
<b>Lugar de Residencia</b>	
Distrito Federal (%)	18 (33.3)
Estado de México (%)	15 (27.8)
Guerrero (%)	7 (13)
Puebla (%)	3 (5.6)
Veracruz (%)	3 (5.6)
<b>IMC (Kg/mt<sup>2</sup>)</b>	
Media	20.91
Rango	11.41 – 31.24
<b>Diabetes</b>	
Frecuencia (%)	26 (48.1)
Tiempo de evolución (años)	9.77 (0 – 26 )
<b>Hb1AC</b>	
Media	9.51
Rango	6.4 – 13.5
<b>Infección por VIH</b>	
Frecuencia (%)	1 (1.9)
<b>Alcoholismo</b>	
Frecuencia (%)	6 (11.1)
<b>Desnutrición</b>	
Frecuencia (%)	20 (37.0)
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	
Frecuencia (%)	11 (20.4)
<b>Insuficiencia Renal Crónica</b>	
Frecuencia (%)	5 (9.4)
<b>Antecedentes de tuberculosis.</b>	
Contacto previo TBP (%)	22 (43.1)
Contacto previo TB-FR (%)	6 (11.1)
Numero de esquemas previos	2 (0 – 4)
Tiempo hasta esquema segunda línea	2 (0 – 4) años
<b>Estatus previo al inicio del tratamiento</b>	
Sin tratamiento previo (%)	1 (1.9)
Fracaso (%)	12 (22.2)
Abandono (%)	40 (74.1)
Curación (%)	1 (1.9)
<b>Fármaco Resistencia</b>	
TB MDR (%)	51 (94.5)
TB XDR (%)	3 (5.6)
Numero de fármacos resistentes	
Media	3.79
Rango	2 – 9

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2013.
- 2) Plataforma Única de Información Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica SINVE/SUIVE/DGE/SS Preliminar 2013, recuperado el 26/02/2014 de: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/>
- 3) Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Current concepts in Tuberculosis, a review article. *N Engl J Med* 2013; 368:745-55.
- 4) Ponce De León A, García García M.L. García Sancho M.C.et.al. Tuberculosis and Diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care* 27:1584–1590, 2004.
- 5) López Álvarez L. Diagnóstico de Tuberculosis Fármacorresistente con Xpert MTB/RIF en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). México 2013. Tesis.
- 6) Marais Ben J, Lönnroth Knut, D Lawn S. et.al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 436–48.
- 7) Baker M. A, Harries A.D, Jeon C.Y. et.al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine* 2011, 9:81.
- 8) Susan P. Ficher O.et.al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2008; 40: 888-893.
- 9) Ferrer G. et.al. Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis among Binational Cases in El Paso, Texas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 83(5), 2010, pp. 1056–1058.
- 10) Jiménez-Corona ME, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax* 2013; 68:214–220.
- 11) Lanza Girón M.R. Multidrogoresistencia en *Mycobacterium tuberculosis* en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. (Tesis), 1999.

