



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 PARA EL  
DESARROLLO DE INFECCIÓN ACTIVA POR  
*Mycobacterium tuberculosis*.**

**TESIS**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

PRESENTA  
**DR. MIGUEL ÁNGEL ARAUJO MELÉNDEZ**

TUTORES DE TESIS  
**DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNO**  
**DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ**

Ciudad de México, 2017



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.

Título de tesis

**FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 PARA EL DESARROLLO DE INFECCIÓN ACTIVA POR  
*Mycobacterium tuberculosis*.**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

-----  
**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

-----  
**Dr. Alfonso Gullías Herrero**  
Subdirector de Servicios Médicos  
Profesor titular del curso de Medicina Interna

-----  
**Dr. José Sifuentes Osornio**  
Director Médico del INCMNSZ  
Tutor de Tesis

-----  
**Dr. Pedro Torres González**  
Investigador y profesor adscrito al laboratorio de Microbiología Clínica  
del departamento de Infectología  
Tutor de Tesis

-----  
**Dr. Miguel Ángel Araujo Meléndez**  
Residente de cuarto año de Medicina Interna

## Índice

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico .....	5
3. Justificación.....	9
4. Objetivos .....	9
5. Pacientes y métodos.....	9
6. Metodología.....	10
7. Análisis estadístico .....	10
8. Resultados .....	10
9. Discusión.....	12
10. Conclusiones.....	13
11. Tablas.....	14
12. Referencias .....	16

## **Resumen**

**Título:** Factores asociados en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 para el desarrollo de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.

**Introducción:** La tuberculosis (TB) es causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Existe un riesgo relativo aproximado de dos a tres veces mayor para el desarrollo de esta enfermedad en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Aunque la asociación entre estas dos enfermedades esta descrita desde hace tiempo, actualmente el aumento en su prevalencia, hace importante el estudiar su asociación y sinergismo.

**Objetivo:** Identificar cuales son los factores asociados en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 para el desarrollo de tuberculosis activa en cualquiera de sus presentaciones.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles, retrospectivo, descriptivo, observacional de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico de tuberculosis activa o tuberculosis latente en el INCMNSZ.

**Conclusiones:** El pobre control glucémico representado por niveles elevados de hemoglobina glucosilada, el uso de hemodiálisis y la presencia de albuminuria representan factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa en cualquiera de sus presentaciones en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. El uso concomitante de estatinas en este tipo de pacientes parece que provee un factor protector para el desarrollo de tuberculosis activa. La correlación de estas dos entidades tan comunes en México y en concordancia con los datos presentados en este estudio, así como en otras publicaciones, sugiere que a todo paciente con diagnóstico de tuberculosis activa, sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se le deberá descartar esta entidad de manera dirigida y muy probablemente de igual manera si sucede a la inversa.

## **Marco teórico**

### **Introducción**

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema importante de salud pública. En 2015 se ubicó dentro de las primeras diez causas de muerte a nivel mundial, superando a la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), atribuyéndose 1.4 millones de muertes a nivel mundial a este padecimiento. Lo anterior a pesar de que en la actualidad la mayoría de las personas que desarrollan TB pueden ser curadas cuando se establece un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado<sup>1</sup>. La TB es una enfermedad infecciosa, generalmente crónica, causada por los microorganismos que conforman el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium africanum*). La infección se transmite de enfermo al sujeto sano por vía respiratoria o bien la ingesta de lácteos no pasteurizados procedentes de animales enfermos, contacto con personas enfermas o bovinos enfermos<sup>2</sup>. Debido a que la vía principal de transmisión es la respiratoria, la forma clínica más frecuente es la TB pulmonar, la cual también es la forma más contagiosa y de mayor relevancia epidemiológica, sin embargo la TB puede infectar y causar enfermedad en prácticamente cualquier órgano extrapulmonar, dentro de las cuales los más frecuentes son la afección meníngea, miliar, ganglionar, renal, genital, ósea e intestinal.

### **Prevalencia de tuberculosis y diabetes mellitus (DM2) en el mundo**

En México, se ha identificado un sub-registro de casos y mayor asociación con diabetes mellitus (DM), desnutrición y adicciones, principalmente con el alcoholismo; lo cual ha agravado su perfil en este país<sup>3</sup>. Además de esto, a medida que ha aumentado la esperanza de vida, la rápida urbanización asociada a los cambios en el estilo de vida ha ocasionado un aumento significativo de enfermedades no transmisibles, dentro de las cuales se encuentra la DM. Personas con esta enfermedad se encuentran con un riesgo incrementado de desarrollar diferentes enfermedades importantes para la salud pública incluida la TB. Se estima que 9 millones de personas desarrollan tuberculosis activa cada año y cerca de 2 millones mueren a causa de este padecimiento. A pesar que la incidencia de tuberculosis se encuentra en descenso en algunas regiones del mundo, la tasa de descenso global no ha alcanzado la meta de 6% por año proyectada por la OMS, por lo que el propósito del plan Stop TB de eliminar la TB en el 2050 no será alcanzado<sup>4,5</sup>. Las estrategias para mejorar el control de la TB comprenden intervenciones como la detección activa de casos en grupos considerados de alto riesgo. Por otro lado la prevalencia mundial de DM 2 se encuentra en aumento, actualmente es de 285 millones de casos y se estima que alcanzará 483 millones en el 2030<sup>6</sup>. Cerca del 70% de los pacientes con DM 2 habitan en países de ingreso per cápita medio o bajo y se predice que el mayor incremento en la tasa de DM 2 ocurrirá también en estos países. Siete de los países con alta prevalencia de TB se encuentran también entre los primeros lugares de prevalencia de DM 2. Esto representa una gran cantidad de personas en riesgo de desarrollar tuberculosis activa y como consecuencia un incremento en el reservorio de la enfermedad<sup>7</sup>.

## **Asociación epidemiológica entre tuberculosis y diabetes mellitus**

La asociación epidemiológica entre DM 2 y la TBA se ha estudiado desde hace muchas décadas, sin embargo, la magnitud de la asociación ha sido inconsistente en los diferentes estudios con base poblacional. Estudios de base poblacional en países con prevalencia baja de TB como Dinamarca (aOR 1.18, IC 95% 0.96-1.45) y Australia (RR 1.78, IC 95% 1.17-2.73) han reportado asociaciones débiles entre ambos padecimientos. En contraste, otras regiones con prevalencia moderada y alta de TB como Taiwan (aHR 2.09, IC 95% 1.10-3.95), Corea del Sur (RR 3.57 IC 95% 3.07-5.16), Hong Kong (aHR 1.77, IC 95% 1.41-2.24) y la India (RR 2.24 IC 95% 1.38- 3.65) han reportado una asociación de mayor magnitud entre ambos padecimientos <sup>8,9</sup>. En este mismo sentido, un estudio reciente que utilizó datos de la OMS de 46 países, estimó que en los países con menor ingreso per cápita y prevalencia elevada de TB, los pacientes con DM 2 presentan mayor riesgo de desarrollar TBA (OR 2.29 IC 95% 1.84-2.39) <sup>10</sup>. Un metanálisis reciente, el cual incluyó datos de 13 estudios observacionales de países con diferentes prevalencias de tuberculosis, reportó un riesgo relativo de 3.11 (IC 95% 2.27- 4.36) calculado en base a estudios de cohorte <sup>11</sup>. En México, un estudio realizado en población abierta en el estado de Veracruz, mostró una tasa 6 veces mayor de TBA en presencia de DM 2 <sup>12</sup>. En base a datos recientes de esta misma cohorte se estima que el 60% de los casos de TBA se presentarán en pacientes con DM 2 en los próximos años <sup>13</sup>. La asociación y sinergismo entre la TB y la DM se encuentra descrita desde hace siglos. Trabajos antiguos realizados por Yugimahamuni, un siddhar hindú, describen una serie de caso de pacientes con “meganoikal” (trastornos urinarios), que progresaron de obesidad, disfunción sexual, sed y glucosuria a tos purulenta, caquexia, alteración del estado mental y eventualmente la muerte <sup>14</sup>. Actualmente la presencia de DM tipo 2 se encuentra bien identificada como factor de riesgo para el desarrollo de TB activa, con un aumento de riesgo tres veces mayor en pacientes con mal control glucémico <sup>15</sup>, y se ha encontrado también una con la forma latente de la enfermedad. En un estudio español se encontró que 69 (42%) de 163 pacientes diabéticos se encontraban con PPD positivo sin evidencia de tuberculosis activa <sup>16</sup>.

## **Asociación entre control glucémico, complicaciones relacionadas a diabetes y el desarrollo de tuberculosis activa**

Algunos estudios sugieren que el riesgo de desarrollar TBA en los pacientes con DM 2 aumenta en aquellos sujetos que presentan hiperglucemia crónica o pobre control metabólico. A este respecto, una cohorte de pacientes con DM 2 mayores de 65 años, mostró que los individuos con hemoglobina glucosilada (HbA1c) >7% tuvieron un riesgo mayor de presentar TBA (aRR 3.1 IC 95% 1.6-5.9) que los individuos con HbA1c <7%. En contraste, una cohorte Danesa no encontró incremento en la asociación de DM 2 con TBA en sujetos con HbA1c >8% <sup>5,9</sup>. Un estudio de cohorte realizado en Taiwán mostró que la asociación entre DM 2 y TBA aumentó en los pacientes que presentaban más de dos complicaciones crónicas relacionadas a DM 2 (aHR 3.45; IC 95%, 1.59-7.50 vs aHR 2.09; IC 95%, 1.10-3.95) <sup>8</sup>. En este mismo sentido, un estudio de casos y controles en California reportó una mayor asociación con TBA en pacientes con DM 2 con pobre control metabólico y en presencia de complicaciones especialmente en

población hispana (aOR 5.73 IC 95% 4.78-6.87) <sup>17</sup>. Así mismo, una cohorte Australiana, reportó un incremento en la asociación con TBA en los pacientes usuarios de insulina (aRR 2.27; IC 95% 1.41-3.46 vs 1.48 IC 95% 1.04-2.10), sin embargo, no fue posible esclarecer si el uso de insulina es un factor de riesgo independiente para TB o un indicador de mayor duración y severidad de DM <sup>18</sup>. Lo anterior sugiere que el riesgo de desarrollar TBA se incrementa en los pacientes con DM 2 con inadecuado control metabólico y en los que presentan las complicaciones crónicas de la enfermedad sin embargo, la asociación no ha sido consistente en todos los estudios. A pesar de que el factor de riesgo más importante que se ha identificado para el desarrollo de tuberculosis, continúa siendo la co-infección con el virus de VIH, resulta preocupante la interacción entre la diabetes mellitus tipo 2 y la tuberculosis, no solo debido a su asociación con una mayor mortalidad, si no con un mayor tiempo en la negativización de los cultivos de expectoración, además de falta de respuesta al tratamiento y mayores tasas de resistencia y recaída <sup>19,20,21</sup>. Sin embargo, hasta el momento, la gran mayoría de los estudios que analizan su interacción, son retrospectivos, con un número pequeño de pacientes y algunos con resultados discordantes. Por ejemplo, en un estudio realizado en Indonesia, no se encontró la presencia de diabetes mellitus tipo 2 como un factor de riesgo asociado para la negativización de los cultivos de expectoración a los dos meses de seguimiento, una vez que se realizó el ajuste para la edad, el sexo, el índice de masa corporal, los hallazgos en la radiografía de tórax y la carga micobacteriana al cultivo de base <sup>22</sup>.

### **Alteraciones inmunológicas en presencia de hiperglucemia crónica, diabetes mellitus tipo 2 e infección por *Mycobacterium tuberculosis***

A pesar de que existe una asociación epidemiológica evidente entre la diabetes mellitus tipo 2 y la tuberculosis activa, se conoce poco acerca de las alteraciones en el sistema inmune que condicionan el incremento en la susceptibilidad de los pacientes diabéticos al desarrollo de tuberculosis pulmonar. Los mecanismos por los cuales la diabetes mellitus puede conducir a una susceptibilidad incrementada hacia la infección por tuberculosis se encuentran bien descritos; ya que ocasiona disfunción en la quimiotaxis, la fagocitosis, y en la activación y presentación de antígenos en respuesta a la infección <sup>23</sup>, de igual manera afecta la producción de interferón gamma y el crecimiento, maduración y proliferación de las células T <sup>24</sup>. A su vez, se ha propuesto que la tuberculosis puede conducir a desarrollar diabetes mellitus tipo 2; esto en base a que la infección crónica aumenta la resistencia a la insulina en pacientes no conocidos como diabéticos previamente. En un estudio en Nigeria, se encontró que pacientes con tuberculosis presentaron alteración en la curva de tolerancia a la glucosa, la cual se normalizó a los 3 meses de tratamiento <sup>25</sup>. En Turquía, de igual manera, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa a 58 pacientes con tuberculosis y a 23 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, encontrándose que en aquellos con tuberculosis, 10% tenían pre-diabetes y 9% diabetes. En el seguimiento, todos los pacientes normalizaron la curva de tolerancia a los 3 meses y 2 años de haber iniciado el tratamiento antifímico <sup>26</sup>. Estos dos estudios sugieren que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* causa una intolerancia a la insulina la cual es reversible, sin embargo, este efecto no se ha

descrito como específico de la tuberculosis, ya que otro factor a considerar son las múltiples interacciones farmacológicas que existen entre los medicamentos empleados para tratar estas dos enfermedades. Un estudio en Indonesia comprobó que los pacientes diabéticos tenían concentraciones de Rifampicina 53% menores en comparación de pacientes sin diabetes <sup>27</sup>. Por los antecedentes previamente mencionados, actualmente existen numerosas dudas sobre si el metabolismo alterado en la glucosa precede a la tuberculosis o viceversa y si es necesario realizar tamizaje entre enfermedades al diagnosticarse con una de ellas, además de cuáles son los desenlaces esperados y la contribución de los factores genéticos en la comorbilidad, la asociación entre ambas con deficiencias vitamínicas específicas, así como si existen mejores estrategias de tratamiento para pacientes con ambas enfermedades.

### **Tuberculosis latente, diabetes mellitus y riesgo de reactivación**

Los pacientes con tuberculosis pulmonar son la principal fuente de contagio por *M. tuberculosis* en la comunidad. La infección primaria por *M. tuberculosis* causa enfermedad en el 5 -10% de los individuos, en los casos restantes, la respuesta inmune detiene el crecimiento de *M. tuberculosis* sin embargo, el patógeno es completamente eliminado solo en el 10% de las personas infectadas, mientras que en los casos restantes, la respuesta inmune únicamente logra contener la infección, ya que algunos bacilos evaden la respuesta inmune celular del hospedero y permanecen en estado no replicante (latente) <sup>28</sup>. En este estado, denominado tuberculosis latente, el bacilo durmiente conserva su capacidad de replicación y causa enfermedad si ocurre alguna alteración en el sistema inmunológico <sup>29</sup>. Para fines epidemiológicos y clínicos, la tuberculosis latente se define por la evidencia inmunológica de exposición a MTB: positividad a la prueba cutánea de tuberculina (TST) o a los ensayos de liberación de interferón- $\gamma$  (IGRA), en ausencia de signos, síntomas y datos radiológicos de tuberculosis activa <sup>30</sup>. Las personas infectadas o expuestas a *M. tuberculosis*, se pueden identificar mediante la TST seis a ocho semanas después de la exposición al bacilo de la tuberculosis. La TST es una intradermorreacción basada en la hipersensibilidad retardada en respuesta a una mezcla compleja de más de 200 antígenos de *M. tuberculosis* conocida como PPD. Esta prueba ha sido utilizada durante más de 100 años, y constituyó hasta hace un par de décadas, la única forma de diagnóstico de TBL. La induración mayor de 5 mm, (10 y 15 mm dependiendo de la prevalencia de enfermedad en la región) medida entre 48 a 72 horas después de la aplicación del PPD es considerada positiva. La TST no puede distinguir entre la infección por microorganismos del complejo *M. tuberculosis* (CMTB) y la sensibilización con otras micobacterias ambientales, dado que puede existir cierta reactividad por exposición a este tipo de micobacterias <sup>31</sup>. Por otro lado, la vacunación con BCG puede causar resultados falsos positivos de la TST pocos años después de su aplicación (0-5 años), sin embargo, este tipo de reactividad cruzada a los antígenos contenidos en el PPD, suele ocasionar reacciones de moderada intensidad (5-10 mm de induración) <sup>30</sup>.

## **Justificación**

La convergencia de la TB y la DM es un grave problema de salud pública. En el caso de México, se estima que en los siguientes años la mayoría de los casos de TB se presentaran en pacientes con DM. Lo anterior representa una gran carga de enfermedad y un riesgo para el incremento en la prevalencia. El conocer las características demográficas, manifestaciones clínicas, de los pacientes con DM que cursan con TBA, permitirá diseñar estrategias de prevención efectivas para prevenir la reactivación de la enfermedad en esta población y disminuir el riesgo de contagio.

## **Objetivos**

Objetivo general: Conocer los factores asociados a tuberculosis activa entre pacientes con DM tipo 2.

## **Pacientes y métodos**

Diseño: Casos y controles.

Criterios de inclusión (casos):

- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 corroborado en el INCMNSZ de acuerdo a los criterios actuales de la American Diabetes Association (ADA).
- Diagnóstico de tuberculosis corroborado microbiológicamente.

Criterios de inclusión (controles):

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de la clínica de diabetes o medicina interna del INCMNSZ, los cuales se descartó TB activa.

## **Metodología**

A partir de la base de pacientes con diagnóstico de TBA de 2000 a 2014 se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de DM 2 y se revisó su expediente clínico para completar las variables relacionadas con la historia de control metabólico y de medicamentos. La selección de los pacientes con diagnóstico de DM2 pero sin diagnóstico de TB se utilizó una cohorte formada entre 2012-2015 en la cual se reclutó pacientes de la clínica de DM y la consulta externa de Medicina Interna para conocer su estado de TBL y en quienes se descartó la presencia de TB activa.

## **Análisis estadístico**

Se empleó estadística descriptiva para las características demográficas y clínicas de la población. Para las variables continuas se calculó la mediana como medida de tendencia central y rangos intercuartiles como medida de dispersión. Las variables dicotómicas o categóricas se informaron como frecuencias y porcentajes. Para la comparación entre las variables entre los casos y controles, se compararon medianas y se empleó U de Mann Whitney como prueba estadística. En el caso de las variables dicotómicas o categóricas, se calculó Chi Cuadrada de Pearson. Finalmente se realizó análisis de regresión logística múltiple en el cual introdujeron variables con un valor  $p < 0.2$  o con plausibilidad biológica. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA 13 (StataCorp, College Station EUA).

## **Resultados**

Se revisaron 119 registros de la base de datos de TB en los cuales se había conseguido la presencia de DM. De éstos, se eliminaron expedientes que contaran con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, que contaran con el diagnóstico equivoco de TB, que tuvieran información incompleta o ausencia del expediente físico; eliminando 13 pacientes en total. Se analizaron 106 pacientes con ambos diagnósticos (Tabla 1), con una mediana de edad de 56.5 (RIC 47-69) de los cuales 57.5% fueron hombres, COMBE positivo (19.9%), consumo de alcohol crónico (52.8%), tabaquismo activo (50%), índice de masa corporal con mediana de 24.1 (20.8-27.2), enfermedad renal crónica (28.3%), hemodiálisis (8.4%), neuropatía periférica (49%), retinopatía diabética (32%), co-infección por VIH (3.7%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4.7%), hepatopatía grave (10.3%), insuficiencia cardíaca (10.3%), enfermedad del tejido conectivo (6.6%) y neoplasia sólida o hematológica (9.4%). En cuanto a la presentación de la tuberculosis, 75 pacientes (70.7%) se manifestaron con presentación pulmonar, 31 pacientes extrapulmonar (29.2%) y 4 de ellos (3.7%) con ambas. Cabe mencionar que 13 de éstos pacientes (12.2%) no contaban con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, realizándose éste de manera simultánea con el diagnóstico de tuberculosis activa. Los pacientes que ya contaban con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 previo al diagnóstico de tuberculosis, contaban con

una mediana de 10 años de evolución de la diabetes (4-18 años). En cuanto al tratamiento médico para la diabetes, 67 de ellos se encontraban con metformina (63.8%), 60 de ellos con insulina (57.1%), 45 con sulfonilureas (38.2%) y 17 con estatinas (16%).

Comparando los casos y controles (Tabla 2) en cuanto a las características demográficas, se encontró diferencia en el sexo, con mayor número de pacientes de sexo masculino (56.3% vs 38.3%,  $p < 0.001$ ). En base a los antecedentes se encontró diferencia en el consumo de alcohol crónico (57.4% vs 39.7%,  $p = 0.002$ ), índice de masa corporal (25.2 vs 28.2,  $p < 0.001$ ), enfermedad renal crónica (28.3% vs 20.6%,  $p < 0.001$ ), empleo de hemodiálisis (8% vs 0.6%,  $p < 0.001$ ), insuficiencia cardíaca (10.3% vs 1.9%,  $p < 0.001$ ), hepatopatía grave (12.6% vs 2.1%), neoplasia sólida o hematológica (11.5% vs 5.3%,  $p = 0.023$ ). Diferencias en el tratamiento se encontró con el uso de Metformina (67.4% vs 83.6%,  $p < 0.001$ ), sulfonilureas (40.7% vs 20.5%,  $p < 0.001$ ), estatinas (18.4% vs 66.3%,  $p < 0.001$ ) y uso concomitante de esteroides (9.2% vs 0.4%,  $p < 0.001$ ). Por estudios de laboratorio se encontró diferencia en los niveles de hemoglobina (11.9 vs 14,  $p < 0.001$ ), polimorfonucleares (6.2 vs 12.4,  $p < 0.001$ ), albúmina (3 vs 4.2,  $p < 0.001$ ), creatinina (1.3 vs 1,  $p = 0.05$ ), microalbuminuria (147 vs 0,  $p = 0.001$ ), HbA1c menor a 7% (14% vs 29.6%,  $p = 0.019$ ), LDL mayor a 100 mg/dL (40.2% vs 35.1%,  $p = 0.002$ ) e índice de comorbilidad de Charlson mayor a 2 puntos (79.3% vs 36.1%,  $p < 0.001$ ).

En el análisis multivariado se encontró una razón de momios significativa con variables como la edad (OR=1.04, IC del 95%=1.00-1.09,  $p = 0.049$ ), el encontrarse o no en hemodiálisis (OR=51.05, IC del 95%=7.52-346.52,  $p < 0.001$ ), el uso concomitante de estatinas (OR=0.009, IC del 95%=0.0001-0.049,  $p < 0.001$ ), la hemoglobina glucosilada (OR=1.65, IC del 95%=1.16-2.37,  $p = 0.005$ ) y el nivel de microalbuminuria (OR=3.28, IC del 95% 2.19-4.92,  $p < 0.001$ ).

## **Discusión**

En este estudio se compararon pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con diagnóstico de tuberculosis activa y pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diagnóstico de tuberculosis latente en un centro de tercer nivel de atención de Latinoamérica. En este estudio encontramos que la mayoría de las variables asociadas al desarrollo de TBA, están relacionadas con un pobre control glucémico y las complicaciones derivadas del mismo. Estos hallazgos son relevantes para países endémicos, en los cuales un mejor control y seguimiento de estos enfermos podría tener un impacto en disminuir la incidencia de TB en esta población. La edad promedio de diagnóstico de tuberculosis fue de 56 años, y de los 106 pacientes dentro de ese grupo, 13 de ellos no presentaban el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 al momento del diagnóstico de TB activa, asociación que ya ha sido descrita en otras publicaciones <sup>32</sup>. De igual manera se encontró que el tiempo de evolución de la diabetes en este estudio fue de 10 años en promedio, lo cual se asocia con un mayor riesgo de presentar infección activa por tuberculosis, siendo un tiempo aproximado a lo descrito en otros estudios. Al comparar a ambos grupos, se describe como factor protector para el desarrollo de tuberculosis activa el uso concomitante de estatinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo cual, se ha descrito de forma similar en diversos estudios retrospectivos, siendo esta asociación relacionada con mejoría el funcionamiento del fagosoma así como en un aumento del efecto micobactericida de la rifampicina <sup>33</sup>. Se encontró que un pobre control glucémico, el cual es representado por niveles elevados de hemoglobina glucosilada; está asociado a un incremento de riesgo de desarrollar tuberculosis activa en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 <sup>34</sup>. De igual manera, otros factores de riesgo encontrados fueron, el uso de hemodiálisis y la grado de albuminuria, siendo este el primer estudio en describir el riesgo aumentado de desarrollar tuberculosis activa en pacientes diabéticos de acuerdo a un mayor nivel de albuminuria. Sin embargo, estos últimos hallazgos podrían relacionarse a que los pacientes con pobre control glucémico tienen un mayor riesgo de desarrollar nefropatía diabética, la cual se manifiesta inicialmente con aumento en los niveles de albuminuria, haciendo evidente el hecho de que el mal control glucémico confiere un riesgo mayor a desarrollar tuberculosis activa en cualquiera de sus formas.

Es importante mencionar que en este estudio, 12.2% de los pacientes al momento del diagnóstico de tuberculosis activa, no estaban diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2. Esta cifra es mayor a lo reportado en otras publicaciones retrospectivas <sup>35</sup> y similar a otros artículos en donde se realizó tamizaje dirigido para diabetes mellitus tipo 2 al momento del diagnóstico de tuberculosis activa <sup>36</sup>. Esto apoya a que todo paciente con diagnóstico de tuberculosis activa el cual no cuente con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, deberá ser sometido a tamizaje para corroborar o descartar esta patología.

## **Conclusiones**

El pobre control glucémico representado por niveles elevados de hemoglobina glucosilada, el uso de hemodiálisis y la presencia de albuminuria, representan factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa en cualquiera de sus presentaciones en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. El uso concomitante de estatinas en este tipo de pacientes impresiona que provee un factor protector para el desarrollo de tuberculosis activa. La correlación de estas dos entidades tan comunes en México y de acuerdo a los datos presentados en este estudio, así como en otras publicaciones, sugiere que todo paciente con diagnóstico de tuberculosis activa, que no cuente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se le deberá de descartar esta entidad de manera dirigida y muy probablemente de igual manera si sucede de manera inversa.

## **TABLAS**

Tabla 1. Descripción de los casos.

Variable	Mediana n/N	RIC 25%-75% %
Edad	56.5	47-69
Edad > 65a	39/106	36.7
Sexo (Hombres)	61/106	57.5
Nivel socioeconómico	2	2-3
<b>ANTECEDENTES</b>		
COMBE	19/106	17.9
Escolaridad (Primaria o menos)	78/106	73.5
PPD previo	20/106	18.8
Consumo de alcohol	56/106	52.8
Tabaquismo	53/106	50
IMC	24.1	20.8-27.2
Enfermedad renal crónica	30/106	28.3
Hemodiálisis	9/106	8.4
Neuropatía	52/106	49
Retinopatía	34/106	32
VIH	4/106	3.7
EPOC	5/106	4.7
Insuficiencia cardíaca	11/106	10.3
Hepatopatía	11/106	10.3
Enfermedad del tejido conectivo	7/106	6.6
Neoplasia	10/106	9.4
<b>PRESENTACIÓN</b>		
Pulmonar	75/106	70.7
Pulmonar/Extrapulmonar	4/106	3.7
Extrapulmonar	31/106	29.2
Edad al diagnóstico de TB	56.5	47-69
Tiempo de diagnóstico DM tipo 2	10	4-18
Diagnóstico simultáneo	13/106	12.2
Diagnóstico de TB previo a DM	13/106	12.2
Diagnóstico de DM previo a TB	93/106	87.7
<b>TRATAMIENTO</b>		
Metformina	67/105	63.8
Insulina	60/105	57.1
Sulfonilureas	45/105	38.2%
IDPP4	2/105	1.8%
Estatina	17/106	16%
Esteroides	13/106	12.2%
<b>LABORATORIOS</b>		
Hemoglobina	12	9.9-13.5
Leucocitos	5.3	5.3-10.4
Linfocitos	1	0.5-1.6
Neutrófilos	4.8	3.4-7.6
Plaquetas	281	184-381
Glucosa	140.5	96-217
ALT	20	14.5-31
AST	24.5	17-45.5
Fosfatasa alcalina	124.5	88-182
GGT	86	40-174
BT	0.6	0.4-0.9
Albúmina	3	2.1-3.4
Creatinina	0.9	0.6-1.4
BUN	19	12-27.9
Microalbuminuria	147	10-720
HbA1c	8.8	7.1-11
HbA1c <7	12/59	20.3%
HbA1c 7-9	23/59	40.8%
HbA1c > 9	23/59	38.9%
Colesterol Total	158	132-198
CT > 200	16/106	10%
LDL > 100	37/106	34.9%
LDL	102	76.5-136.5
HDL < 40	33/71	46.4%
HDL	40.5	32-49.5
TG > 150	35/106	33%
Dcsi 0	11/106	10.3%
Dcsi 1	56/106	52.8%
Dcsi 2	39/106	36.7%
Charlson3	84/106	79.2%

Tabla 2. Análisis comparativo de los casos y controles.

Característica	Total	TB Mediana (RIC) n/N (%)	No TB	P
	N=746	N=87	N=659	
Edad	60 (52-68)	56.5 (47-69)	61 (53-68)	0.095
Sexo (masculino)	302/746 (40.4)	49/87 (56.3)	253/659 (38.3)	<0.001
Nivel socioeconómico	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	0.094
<b>ANTECEDENTES</b>				
COMBE	97/746 (13)	14/87 (16)	83/659 (12.5)	0.362
PPD previo	70/774 (9)	20/106 (18.8)	50/668 (7.4)	< 0.001
Consumo de alcohol	312/746 (41.8)	50/87 (57.4)	262/659 (39.7)	0.002
Tabaquismo	310/746 (41.5)	44/87 (50.5)	266/659 (40.3)	0.069
IMC	27.9 (24.6-30.9)	25.2 (20.8-27.9)	28.2 (27.8-31.2)	< 0.001
Enfermedad renal crónica	168/774 (21.7)	30/106 (28.3)	138/668 (20.6)	< 0.001
Hemodiálisis	11/746 (1.4)	7/87 (8)	4/659 (0.6)	< 0.001
Neuropatía	326/774 (42.1)	52/106 (49)	274/668 (41)	0.119
Retinopatía	226/774 (29.2)	34/106 (32)	192/668 (28.7)	0.483
VIH	12/746 (1.6)	3/87 (3.4)	9/659 (1.3)	0.147
EPOC	10/746 (1.34)	1/87 (1.1)	9/659 (1.3)	0.869
Insuficiencia cardíaca	22/746 (2.9)	9/87 (10.3)	13/659 (1.9)	< 0.001
Enfermedad tejido conectivo	41/774 (5.3)	7/106 (6.6)	34/668 (5)	0.518
Hepatopatía	25/746 (3.3)	11/87 (12.6)	14/658 (2.1)	< 0.001
Neoplasia	45/746 (6)	10/87 (11.5)	35/659 (5.3)	0.023
<b>PRESENTACIÓN</b>				
Tiempo de diagnóstico DM tipo 2	14.5 (8-20)	10 (4-18)	15 (8-22)	0.095
<b>TRATAMIENTO</b>				
Metformina	609/745 (81.7)	58/86 (67.4)	551/659 (83.6)	< 0.001
Insulina	431/745 (57.8)	52/86 (60.4)	379/659 (57.5)	0.602
Sulfonilureas	170/745 (22.8)	35/86 (40.7)	135/659 (20.5)	< 0.001
IDPP4	64/745 (8.5)	2/86 (2.3)	62/659 (9.4)	0.027
Estatina	447/737 (60.5)	16/87 (18.4)	431/650 (66.3)	< 0.001
Esteroides	11/745 (1.48)	8/87 (9.2)	3/658 (0.4)	< 0.001
<b>LABORATORIOS</b>				
Hemoglobina	13.7 (12.6-15.1)	11.9 (10.2-13.7)	14 (13-15.3)	< 0.001
Leucocitos	7.5 (5.7-8.6)	8.2 (5.5-10.6)	7.4 (5.7-8.5)	0.266
Linfocitos	4.5 (1.3-2.3)	1.2 (0.5-1.7)	5.1 (1.4-2.5)	< 0.001
Neutrófilos	11.45 (3.2-5.5)	6.2 (3.2-7.9)	12.4 (3.2-5.4)	< 0.001
Plaquetas	250 (191-298)	293 (178-381)	242 (192-289)	0.005
Glucosa	151 (105-179)	177 (96-224)	148 (105-177)	0.169
ALT	24 (14-27)	24 (14-30)	24 (14-27)	0.779
AST	25 (16-28)	33 (17-45)	23 (16-26)	< 0.001
Fosfatasa alcalina	114 (71-82)	176 (87-182)	98 (69-113)	< 0.001
GGT	108 (28-104)	163 (39-200)	71 (25-78)	0.072
BT	0.7 (0.4-0.8)	0.9 (0.4-0.9)	0.7 (0.6-0.7)	0.009
Albumina	4 (3.7-4.5)	3 (2.1-3.6)	4.2 (4-4.6)	< 0.001
Creatinina	1.1 (0.6-1)	1.3 (0.6-1.4)	1 (0.6-1)	0.050
BUN	20.3 (13.1-21.5)	23.6 (12.3-27.9)	19.8 (13.2-20.8)	0.169
Microalbuminuria	147 (10-720)	147 (10-720)	0	< 0.001
HbA1c	8.4 (6.8-10)	9.3 (7.4-11.1)	8.4 (6.8-9.9)	0.222
HbA1c <7	193/678 (28.4)	7/50 (14)	186/628 (29.6)	0.019
HbA1c > 9	246/678 (36.2)	22/50 (44)	224/628 (35.6)	0.238
Colesterol Total	174 (144-203)	171 (132-208)	175 (145-202)	0.408
CT > 200	182/682 (26.6)	17/73 (23.2)	165/609 (27)	0.487
LDL > 100	385/692 (55.6)	35/87 (40.2)	350/605 (57.8)	0.002
LDL	108 (84-131)	110 (82-145)	108 (84-130)	0.616
HDL < 40	237/663 (35.7)	25/59 (42.3)	212/604 (35.1)	0.266
HDL	44 (37-51)	40 (32-51)	45 (37-51)	0.061
TG > 150	316/691 (45.7)	31/87 (35.6)	285/604 (47.1)	0.043
DCSI 1	334/773 (43.2)	56/106 (52.8)	278/667 (41.6)	0.031
DCSI 2	316/746 (42.3)	43/87 (49.4)	273/659 (41.4)	0.156
Charlson > 2	307/746 (41.1)	69/87 (79.3)	238/659 (36.1)	< 0.001

Tabla 3. Análisis multivariado. Factores asociados a TB activa en pacientes con DM2.

Característica	OR (IC 95%)	P
Edad	1.04 (1.00-1.09)	0.049
Hemodiálisis	51.05 (7.52-346.52)	<0.001
DCSI	1.24 (0.65-2.35)	0.505
Estatina	0.009 (0.001-0.049)	<0.001
Hemoglobina glucosilada	1.65 (1.16-2.37)	0.005
Microalbuminuria	3.28 (2.19-4.92)	<0.001

## **Referencias**

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.
2. Lonnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009;68(12).
3. Tapia C. R., Ruiz M. C., Ferreira, G. E. *Epidemiología de la Tuberculosis en México*. Temas de Medicina Interna: Tuberculosis. Asociación de Medicina Interna de México, Ed. Interamericana McGraw-Hill Vol. III, 1995.
4. (2011) Diabetes. Fact sheet Number 312.: World Health Organization.
5. Ottmani SE, Murray MB, Jeon CY, et al. (2010) Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 14: 1513-1517.
6. Leegaard A, Riis A, Kornum JB, Prah J, Thomsen VO, et al. (2011) Diabetes, glycemic control, and risk of tuberculosis: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 34: 2530-2535.
7. Global tuberculosis control: key findings from the December 2009 WHO report. *Wkly Epidemiol Rec* 85: 69-80.
8. Dobler CC, Flack JR, Marks GB (2012) Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open* 2: e000666.
9. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, et al. (2008) Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* 167: 1486-1494.
10. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, Murray MB (2011) Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol* 40: 417-428.
11. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG (1995) Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 76: 529-533.
12. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia Md Mde L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, et al. (2004) Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 27: 1584-1590.
13. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, et al. (2013) Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax* 68: 214-220.
14. Rajalakshimi S, Veluchamy G. Yugi's pramegam and diabetes mellitus: an analogue. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 199;29:83-87.
15. Jeon CY, Murray MB. Diabetes Mellitus increases the risk of active tuberculosis; a systematic review of 13 observational studies. *PLoS med*. 2008;5(7):e152.
16. Bermejo M, Gil S, Velasco M, Prado A, Garcia C, Guizarro M. Tuberculin test in diabetic patients in a health center. *Aten Primaria* 1995;16:154-57.
17. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA (1997) The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 87: 574-579.

18. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 4-14.
19. Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, *et al.* Diabetes reduces the rate of Sputum Culture Conversion in Patients with newly diagnosed Multidrug-Resistant tuberculosis. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw126.
20. Morsy AM, Zaher HH, Hassan MH, Shouman A. Predictors of treatment failure among tuberculosis patients under DOTS strategy in Egypt. *East Mediterr Health J* 2003;9:689-701
21. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, *et al.* The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:428-35.
22. Bermejo M, Gil S, Velasco M, Prado A, Garcia C, Guijarro M. Tuberculin test in diabetic patients in a health center. *Aten Primaria* 1995;16:154-57.
23. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab* 1992;18:187-201.
24. Martens GW, Arikian MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:518-24.
25. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:135-38.
26. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:307-10.
27. Nijland HM, Ruslami R, Stalenhoef JE, *et al.* Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes.
28. Barry CE, 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, *et al.* (2009) The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol* 7: 845-855.
29. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, *et al.* (2011) Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*.
30. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC (2002) Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 347: 1860-1866.
31. Miranda C, Tomford JW, Gordon SM Interferon-gamma-release assays: Better than tuberculin skin testing? *Cleve Clin J Med* 77: 606-611.
32. Dibyajyoti B, Rajasri B. Statin therapy may prevent development of tuberculosis in diabetic state.
33. Silva L, Sammarco R. Statins increase Rifampicin mycobactericidal effect.
34. Ginandjar P, Saraswati LD, Widjanarko B. Profile of glycated-hemoglobin in pulmonary tuberculosis patients: A cross sectional study at Pulmonary Diseases Center Semarang City, Indonesia.

35. Kibirige D, Ssekitoleko R, Mutebi E, Worodria W. Overt diabetes mellitus among newly diagnosed Ugandan tuberculosis patients: a cross sectional study.
36. A. Kumar et al. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in India.