



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MÉDICINA
CIENCIAS DE LA SALUD

IMPACTO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN EL RESULTADO DE
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN
ORIZABA, VERACRUZ, DURANTE EL PERÍODO 1995-2014

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

ADA MARGARITA MELCHOR ROMERO

TUTORES:

DRA. MARÍA DE LOURDES GARCÍA GARCÍA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

DRA. GUADALUPE DELGADO SÁNCHEZ

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

DR. ALFREDO PONCE DE LEÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad Universitaria. Cd. Mx

enero 2019



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.

Resumen

Antecedentes. El número creciente de personas con DM (Diabetes mellitus) resulta alarmante para el control de la TBP (Tuberculosis pulmonar). La comorbilidad TBP-DM se está presentando como un nuevo desafío para integrar el cuidado a corto plazo para la tuberculosis, con la atención a largo plazo para la DM, particularmente en países de bajos y medianos ingresos como el nuestro. Algunos estudios han encontrado que los pacientes con TBP-DM tienen resultados desfavorables de tratamiento en comparación con los pacientes con TBP sin DM. Pocos estudios analizan el efecto de la hiperglucemia en el resultado de tratamiento en pacientes con TB.

Objetivo. Analizar el efecto el antecedente de DM y los niveles de glucosa casual en los resultados de tratamiento en pacientes con TBP-DM de Orizaba Veracruz, México, durante el periodo marzo de 1995 a 2014.

Materiales y métodos. Se realizó un análisis secundario de una base de datos que corresponde a un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con TB en Orizaba, Veracruz, en el periodo marzo de 1995-2014. Se describieron las variables sociodemográficas, de salud, clínicas y epidemiológicas del paciente, de acuerdo con su tipo escala (cualitativa o cuantitativa) se calcularon frecuencias simples y medidas de tendencia central (medias o medianas) de acuerdo con la distribución de los datos. Y finalmente tres análisis multivariados donde se describe la asociación entre los pacientes de acuerdo con el diagnóstico previo de DM/niveles de glucosa y la variable dependiente: resultado de tratamiento.

Resultados. Se analizó la información de 1445 participantes. Los pacientes con DM fueron 36.9% (n=534) , de estos el 27,1% (n=145) tenía glucosa <200mg/dL y el 72.8%(n=389) glucosa ≥200mg/dL. Sin DM 63% (n=911), el 70.9% (n=646) tenía glucosa <200mg/dL y el 29.0%(n=265) glucosa ≥200mg/dL.

Los factores asociados a No tener éxito de tratamiento contra tuberculosis (fracaso, abandono, muerte durante tratamiento) fueron pacientes sin diagnóstico previo de DM con niveles de glucosa casual ≥200mg/dL [Razón de Momios (RM) 1.56, Intervalo de Confianza (IC) al 95%, 1.0-2.3 (p=0.024), hombre con una RM 1.95 (IC 95% 1.01-3.8,

p= 0.047), tener bajo peso, RM 2.11(IC95% 1.5-2.9, $p \leq 0.001$) y tener antecedente de tratamiento contra tuberculosis, RM 3.62, (IC95% 2.6-5.0, $p \leq 0.001$).

Conclusión. Los resultados sugieren que las personas que no se saben enfermas de DM, tienen mayor posibilidad de tener un resultado desfavorable en el tratamiento contra TBP.

Contenido

Resumen.....	2
Planteamiento del problema	5
Marco teórico.....	8
Marco conceptual	13
Justificación	16
Objetivos	17
Metodología.....	18
Resultados.....	24
Discusión	36
Limitaciones.....	44
Fortalezas del estudio.....	46
Conclusiones.....	47
Anexos:	49
Referencias bibliográficas	70

Planteamiento del problema

Existen diferentes afecciones que favorecen el desarrollo de la tuberculosis (TB), entre las que destacan el virus de la inmunodeficiencia humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (VIH/SIDA), desnutrición, envejecimiento y la diabetes mellitus (DM). Estas afecciones se caracterizan por causar deterioro inmunológico(1, 2) especialmente la DM, que en los últimos años el número de casos ha ido en aumento. La DM es catalogada como una epidemia, por lo que representa uno de los principales desafíos mundiales de salud(3). A pesar de las diferencias etiológicas de la TB y la DM, la estrecha relación que guardan fue observada y documentada siglos atrás, uno de los primeros reportes fue realizado por Avicenna, filósofo Persa(4). En 1934 Howard Root documentó la epidemiología, patología y un curso clínico de los pacientes doblemente afectados por la asociación entre DM y TB(5).

En 1952 Dillon *et. al.*, vincularon la gravedad de la DM con el riesgo de la TB pulmonar (TBP), reportaron que los pacientes con DM y que necesitaban 40 unidades de insulina al día tenían dos veces más probabilidades de desarrollar TBP, en comparación de los pacientes que utilizaban dosis más bajas de insulina(6).

En los años 40 con la introducción de la insulina, el descubrimiento de la estreptomina y el desarrollo de otros antibióticos se manifestaron una disminución de las tasas de mortalidad por DM y TBP. Aunado a estrategias como mejora en el saneamiento, nutrición y menos hacinamiento, la incidencia de TBP disminuyó. Estos hechos repercutieron en el eclipsamiento de la combinación de ambas enfermedades.

En la actualidad, la doble carga de TBDM vuelve a cobrar relevancia debido a la prevalencia e incidencia de DM, que ha aumentado dramáticamente en los países con alta carga de TB. En una reciente revisión sistemática realizada por Al-Rifai (2017) que incluyó 44 estudios con información de 58,468,404 sujetos y 89,592 casos de tuberculosis de 16 países, en general se reportó que los pacientes que con DM en comparación con los pacientes sin DM, tenían 3.59 veces más riesgo (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2.25-5.73)de desarrollar TB activa (TBA) en cuatro estudios prospectivos, 1.55 veces más

riesgo (IC 95%: 1.39-1.72) en 16 estudios retrospectivos y 2.09 veces más riesgo (IC 95%: 1.71 a 2.55) en 17 estudios de casos y controles(7).

Otra revisión sistemática realizada por Baker et al (2011) en los 742 artículos revisados, concluyeron que la asociación entre la DM y el incremento del riesgo de fracaso y muerte durante el tratamiento de TB fue mayor en los pacientes con DM, con un riesgo relativo del resultado combinado de abandono y muerte de 1.69% (IC 95% 1.36-2.12). El riesgo de muerte en 23 estudios fue de 1.89 (IC 95% 1.52- 2.36).

Y reportaron un riesgo de 4 veces la recaída en pacientes con TBP-DM en comparación de los pacientes con TBP- sin DM (8).

Establecida la relación entre la TB-DM, otro tema inquietante es el efecto de la hiperglucemia en los resultados de tratamiento con TBP en pacientes con TB-DM. Múltiples estudios reportan que los pacientes con ambos padecimientos tienen los peores resultados de tratamiento contra TBP. Son pocos los estudios que han reportado el efecto del control glucémico (9) y las conclusiones son discrepantes.

Por ejemplo, en un estudio realizado por Park SW *et. al.*, el objetivo del estudio fue determinar si el control de la DM influía en las manifestaciones clínicas y radiológicas, así como en la respuesta al tratamiento en pacientes con TBP. Se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de los pacientes de enero 2005 a diciembre 2009. La glucosa controlada se definió por Hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7.0, la glucosa descontrolada HbA1c ≥7.0 en este estudio no encontraron diferencias en los síntomas clínicos entre los pacientes con DM y sin DM, independientemente del estado de control de la DM. Los pacientes con DM descontrolada tenían más lesiones cavitarias y la tasa de frotis positivos fue mayor. La diabetes no controlada fue un factor de riesgo para tener cultivo positivo de esputo a los 2 meses de tratamiento (RM 4.32; IC 95% 1.31-14.27)(10).

En una revisión sistemática realizada por Jørgensen y Faurholt-Jepsen (2014), encontraron los siguientes estudios: estudio retrospectivo de Nandakumar *et al.* en 3,116 pacientes con TBP, el 24% de pacientes con DM, el descontrol glucémico no se asoció con muerte o fracaso al tratamiento contra tuberculosis (Riesgo relativo (RR) 2.0;IC 95% 0.97-4.13)(11). En un estudio de Mi *et al.* Implicando 1589 pacientes chinos con TBP, descontrol glucémico comparado con el control glucémico se asoció con la no conversión

(esputo con frotis positivo) después de 2 meses de tratamiento (25.5 vs 12.9%, $P = 0.10$), sin embargo el descontrol glucémico, no se asoció al fracaso global del tratamiento(12).

Pocos son los estudios que han analizado la asociación entre el control de la glucosa en pacientes con DM y los resultados de tratamiento contra TBP, sin tomar en cuenta otros factores como los determinantes sociales, carga de la enfermedad, comorbilidades. En esta investigación se estudió el efecto de los niveles de glucosa en el resultado de tratamiento en pacientes con TBP de la Jurisdicción sanitaria No. VII de la ciudad de Orizaba, Veracruz, durante el período 1995-2014. Se tomaron en cuenta otros factores que pueden influir en la salud del paciente como son las comorbilidades, complicaciones por DM y los determinantes sociales.

Marco teórico

Tuberculosis ,Diabetes mellitus y su asociación

La TB es una de las principales causas de muerte por infección en el mundo, aunque en los últimos 25 años la tasa de mortalidad por tuberculosis ha disminuido un 47%, gracias al diagnóstico oportuno y tratamiento en 2014 se salvaron 43 millones de vidas, sin embargo, continúa siendo un problema grave de salud pública, en ese mismo año 9.6 millones de personas contrajeron la enfermedad, 6 millones nuevos de casos fueron notificados por programas nacionales y se reportaron 1.5 millones de muertes, colocándose como la segunda causa de muerte causada por un agente infeccioso, después del SIDA a nivel mundial(13).

El 95% de las muertes ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos. Es inaceptable la mortalidad a causa de esta enfermedad, ya que la mayoría de las muertes por TB son evitables.(1)

El 80% de los casos TB ocurre en países pobres y en vías de desarrollo, estos países se caracterizan por tener un predominio de enfermedades crónicas como la DM.(14)
En la región de las Américas, se estima aproximadamente 270, 000 casos y 23, 000 muertos cada año por esta enfermedad(15).

En el 2016 en México, la dirección general de epidemiología (DGE) reportó para tuberculosis respiratoria, 16 913 casos nuevos y una incidencia del 13.83. El grupo de edad con mayor número de casos nuevos fue el de 25-44 años, con 5, 686 casos nuevos. El estado con mayor número de casos nuevos fue el estado de Veracruz con 1, 895, seguido por Baja California (1, 587 casos), Nuevo León (1, 261 casos) y Chiapas (1, 155 casos)(16, 17).

En la actualidad las causas comunes de compromiso inmunitario que favorecen el desarrollo de la TBP son el VIH/SIDA, malnutrición, adultos mayores y más recientemente fumadores y personas con DM(18, 19). El VIH/SIDA tiene mayor efecto de aumentar el riesgo de TB. Las otras causas causan deterioro inmunológico leve, pero afectan a una proporción significativa de la población; es importante tener presente estos factores ya que contribuyen sustancialmente a la incidencia global de TB(3). En especial la DM2 (tipo 2) en adultos que en los últimos años se ha convertido en una epidemia.(20)

A mitad de los años 90 a la fecha se ha triplicado el número de personas con DM2, los países con mayor número de diabéticos de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes son China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México. Proyecciones indican que para el 2030, habrá 552 millones de personas con DM2(20, 21).

En 2016, la ENSANUT MC (Encuesta de Salud y nutrición, medio camino) la prevalencia de DM2 por diagnóstico médico previo fue de 9.4% ligeramente mayor con respecto a la ENSANUT (Encuesta de Salud y nutrición) 2012 (9.2%) entre los adultos mayores de 18 años. En 2016, la DGE, reportó 368, 069 nuevos casos nuevos de DM2, una incidencia de 367.72. El grupo de edad de 50-59 años presentó el mayor número de casos nuevos (105 301 casos nuevos).

En 2014, se registraron 25,114 casos y 89, 420 muertes son atribuidas a DM2.

Actualmente es la DM2 es la segunda causa de muerte en nuestro país(22, 23).

En países con altas tasas de TBP, se puede observar también altas tasas de DM2. Un ejemplo claro es África subsahariana, tiene la concentración más alta de TBP en el mundo, proyecciones indican que las tasas de DM2 pueden saltar a más de un 100%. Estimaciones similares se han hecho para China, India, Brasil, Indonesia, Pakistán y Rusia, quienes tienen más altas tasas de TBP, se les predice altas tasas de DM2 para el 2035. En India, la evidencia sugiere que uno de cada cinco personas con TBP también tiene DM2.(24)

Un estudio realizado en Tamil Nadu, India reportó que casi la mitad de los pacientes con TBP tenía DM2 (25.3%) o pre- diabetes (24.5%). En China se realizó un estudio con 8,886 pacientes, 1,090(12.4%) tenía DM2(25).

En el 2013 la Secretaria de Salud de México junto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización de la salud (OMS) realizaron una evaluación externa del Programa de Control de Tuberculosis de México. La DM2 en ese entonces ya era una de las principales comorbilidades asociadas a la TBP, junto con la desnutrición, el alcoholismo y el VIH. También mostró un incremento importante a partir del 2003(26).

En México de acuerdo con los datos reportados, anualmente el número de pacientes con TBP asociado a DM ha impactado las tasas de TBP. *Delgado et al* en 2015 reportaron la asociación de la TBP y la DM2 en México, basándose en el Registro Nacional de

Tuberculosis, en el periodo 2000-2012, los resultados fueron el incremento del 134.20%(1,573 en 2000 y 3,684 en 2012) y la tasa de incidencia anual se ha incrementado 82.64% (2.82 por 100,00 en 2000 a 5.16 por 100,000 en el 2012) representando a 34,928 individuos estudiados en ese periodo(27).

Esta información es congruente con lo reportado en otro estudio realizado al sur de México donde se ha documentado el 25% casos con TBP son atribuidos a DM(28).

Efecto de la DM y su control, en las manifestaciones clínicas y resultados de tratamiento en pacientes con TB

La influencia de la DM en las manifestaciones clínicas y los resultados de tratamiento de han sido reportados en varios estudios, sin embargo, los resultados reportados por diferentes investigadores no son consistentes y muy pocos de estos estudios analizan el control de la glucemia en a los resultados de tratamiento.

A pesar de la inconsistencia de los estudios sobre el control de la glucemia y su efecto en el resultado de tratamiento contra TBP, la OMS, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar han pedido pautas internacionales sobre el manejo y control de la TB y la DM(29). Como producto de esta reunión fue el Marco Colaborativo para el Cuidado y Control de la TB y la DM. En este documento se encuentra la información básica para tratar ambas enfermedades simultáneamente. Dentro de las recomendaciones es el monitoreo de pacientes con DM se en busca de signos de TB y viceversa. Se recomienda el TAES (Tratamiento acortado estrictamente supervisado) para mejorar tanto el tratamiento y el resultado de tratamiento contra TBP en pacientes con comorbilidad (29).

Leung et al analizaron el control de la glucemia en pacientes diabéticos de edad avanzada, los principales hallazgos fueron que las manifestaciones clínicas de la TBP están probablemente relacionadas con el estado inmunológico y la hiperglucemia fue asociada a cambios en la respuesta inmune, la hipótesis sobre la influencia de DM en este estudio es que las manifestaciones clínicas se relacionan con el control de la glucemia además que las complicaciones de la hiperglucemia crónica puede tener un impacto en el resultado de tratamiento de la TB. El control de la DM en este estudio demostró ser un factor predominante para un mayor riesgo de tuberculosis, los pacientes con DM bien controlados no estaban en mayor riesgo de presentar TBP incluso de

controlar por otras variables de confusión incluyendo el índice de masa corporal (IMC)(30).

Park SW *et al.* analizaron el efecto de estado de control de la DM en las características clínicas de tuberculosis; no encontraron diferencias en los síntomas clínicos entre los pacientes con DM y sin DM, independientemente del estado de control de la diabetes. Al analizar los pacientes controlados y los descontrolados los resultados reportados fueron que los pacientes con DM descontrolados tenían más lesiones cavitarias y la tasa de frotis positivos fue mayor en comparación con los pacientes sin DM, ajustando por edad, cavidades y frotis positivos antes del inicio del tratamiento, la diabetes descontrolada es un factor de riesgo significativo para un cultivo positivo de esputo a los 2 meses (OR 4.316; IC 95% 1.306-14.267; p=0.017). (10) En el anexo 2. Se realizó una recopilación de artículos sobre la DM y sus efectos en el resultado de tratamiento.

Respuesta Inmune en pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus

Entre los infectados de TBP, frecuentemente es la progresión de una infección latente de TB (ILT) donde un gran número de micobacterias son eliminadas gracias a la respuesta inmune donde se activa un linfocito T-helper (Th1) provocando una respuesta inflamatoria y el reclutamiento de monocitos, linfocitos, células T citotóxicas y linfocitos B para la creación de granulomas que buscan eliminar o restringir el crecimiento de *M. tuberculosis* entre los individuos con enfermedad latente, aproximadamente el 10% desarrollara TBP activa(3).

Diferentes estudios sugieren que entre 10 y 30% de los pacientes con TBP desarrollan DM, causada por la respuesta inmune deteriorada (28, 31).

Se han identificado algunos efectos de la DM sobre la inmunidad innata y adaptativa, ambas potencialmente relevantes en la defensa contra la TB, pero aún no se han verificado en humanos y es poco probable que expliquen completamente la interacción de estos dos estados de enfermedad (32).

En pacientes con TBP se cree que el deterioro inmunológico es causado por la activación reducida de los macrófagos, que disminuye la capacidad del organismo para destruir los bacilos tuberculosos, junto con los niveles bajos de factor de necrosis tumoral y óxido nítrico.

Varios estudios sugieren que los linfocitos Th1 y en menor medida los Th17 de la respuesta inmune, ayudados por las citoquinas como la IL-12, IFN- γ , TNF- α , IL-17 y IL-23, son la mejor defensa contra la infección de *M. tuberculosis*. En el caso de TBP- DM, los Th1 y Th17 se inducen como resultado del efecto inmunodepresivo de la DM, que a su vez aumenta la patología inmune en la infección por TBP(33).

Un modelo propuesto para los pacientes con DM susceptibles a TBP se basa en que los pacientes con DM tienen una respuesta innata imperfecta, lo que provoca un retraso crítico en la inmunidad adaptativa primaria. Dentro de los primeros tres días después de la infección, la capacidad de expresión fagocítica y quimioquina de los macrófagos alveolares se reduce severamente. Esto retrasa el reclutamiento de los macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. Entre los 9 y 11 días, el transporte de células dendríticas a los ganglios linfáticos se retrasa, lo que a su vez retrasa la activación de los linfocitos T específicos hasta el día 15; en un paciente sólo con TBP esto ocurriría aproximadamente los días 12-14. En pacientes sólo con TBP, los linfocitos T son transportados al pulmón el día 15 aproximadamente. En pacientes con TBP y DM esto se retrasa hasta el día 21. En la octava semana, se observa una respuesta ineficaz a la infección por TBP.(34)

Marco conceptual

Los países en desarrollo tienen mayor prevalencia de TBP-DM (35). Además, el control de estas enfermedades y el desenlace del tratamiento contra TBP, dependen también de diferentes determinantes sociales y el contexto en el que se desarrollan los pacientes, la pobreza, la malnutrición, el acceso a los servicios de salud, complica aún más que se logre éxito en el tratamiento de la TBP. (35)

En los últimos años se han estudiado más intensamente los factores o conductas de riesgo y los determinantes sociales de los individuos. El presente estudio propone una categorización de los niveles de glucosa y su influencia en el resultado de tratamiento contra TBP, tomando en cuenta la interacción entre las características clínicas, epidemiológicas, determinantes sociales y las características propias del paciente.

- a) En el rubro social se incluyeron factores propios del individuo, por ejemplo: edad, sexo, escolaridad, ocupación, pertenencia a grupo étnico, residencia rural, hacinamiento, tipo de material de la casa, piso de tierra, agua no entubada, sin hogar (personas que han estado sin hogar o ha sido residente de alguna institución), derechohabiente de institución de salud, contacto con otra persona con TBP.
- b) En las características clínicas del paciente se incluyeron la presencia de cavidades, infiltrado pulmonar, presencia de nódulos linfáticos, adenopatía linfática, derrame pleural, linfadenopatía, también se incluyó información de sensibilidad, resistencia y multirresistencia.
- c) Estado de salud se incluyó la información de complicaciones por DM, índice de masa corporal, gravedad de la tuberculosis.
- d) Signos y síntomas en este apartado se incluyeron las características tos con flema, hemoptisis, fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, debilidad muscular, malestar general.

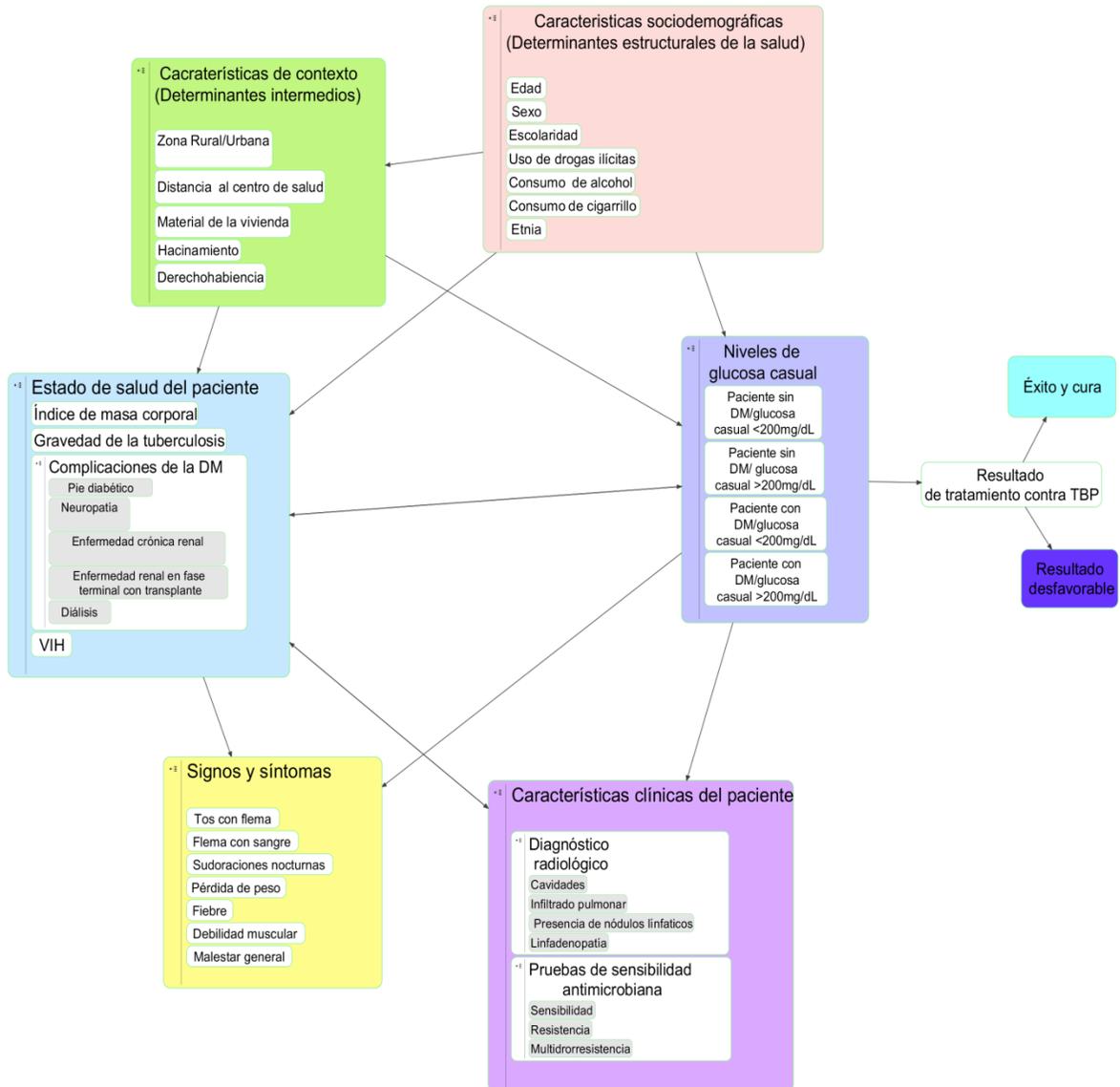
e) Resultado de tratamiento incluye la información de pacientes que tuvieron cura, abandono, fracaso, muerte, traslado, pacientes con retratamiento.

Estos rubros y las características propias del paciente, aunque son dimensiones distintas forman una realidad unitaria entre las que se produce la determinación de la salud.

En la figura 1 se ilustra la interacción entre las diferentes variables que acompañan a los pacientes del estudio. Primero los determinantes estructurales de la salud donde se encuentran las características sociodemográficas de los pacientes que juegan un papel importante, y que influyen de manera directa en los niveles de glucosa casual y los determinantes intermedios también se ven afectados por los primeros determinantes, por ejemplo hay estudios en los que la edad y el sexo juegan un papel importante en el control de la glucosa y el tratamiento contra TBP, pero no sólo es la edad o el sexo del paciente, los individuos se desarrollan en diferentes contextos que influyen de manera positiva o negativa para el buen control o descontrol de la glucosa o para el apego de tratamiento contra TBP, en diferentes estudios se ha observado que los años de escolaridad, si el paciente tiene acceso a los servicios de salud, la distancia al centro de salud y si la zona donde vive es rural o urbana y los estilos de vida que tenga el paciente influyen de manera importante y se refleja en el estado de salud los pacientes.

Para la construcción del marco conceptual se realizó una búsqueda tomando en cuenta los factores que influyen a un buen control o descontrol de la glucosa y como estos a su vez pueden tener algún impacto en el resultado de tratamiento contra la TBP.

Figura 1. Factores que pueden influir al control o descontrol de la glucosa en pacientes con TBP, y el control o descontrol de glucosa como puede afectar el resultado de tratamiento contra la TBP.



En un estudio se describe el perfil de paciente con TBP-DM, y es fácil identificar el papel de los diferentes determinantes de la salud, por ej. Se ha identificado son adultos mayores, obesos, mayor probabilidad de ser mujeres, que no presentan comportamientos clásicos asociados a la TBP como lo es el abuso de alcohol, el consumo de drogas ilícitas, encarcelamiento o tener VIH/SIDA. Los pacientes están presentando un perfil sociodemográfico “no clásico”. También se menciona que los pacientes con TBP-DM son más propensos a tener una educación menor, mayor desempleo lo que complica la gestión de la TBP y la DM, dado que estos factores sociodemográficos están asociados con un menor acceso a la atención sanitaria y un menor control glucémico.(33)

Justificación

La DM es un problema de salud pública, el número de personas con DM en el mundo se ha incrementado de 30 millones en 1995 a 347 millones en la actualidad, proyecciones para el 2030 habrá 366 millones de personas con esta enfermedad. La DM se caracteriza por ser una enfermedad que causa falla orgánica múltiple, y tiene un impacto negativo no solo en la salud de los individuos, sino que afecta todo el entorno de los individuos afectado los rubros económicos, sociales y la calidad de vida. En nuestro país la DM es una de las principales causas de morbi-mortalidad lo que la convierte en una prioridad nacional.

La DM ha sido relacionada con el desarrollo de TBA (Tuberculosis activa), dado el número creciente de personas con DM, resulta alarmante el control de la TBP, la comorbilidad TB-DM se está presentando como un nuevo desafío para integrar el cuidado a corto plazo para la TB, con la atención a largo plazo para la DM, particularmente en países de bajos y medianos ingresos como el nuestro.

Si bien hay un gran número de estudios los cuales han encontrado que los pacientes con TBP-DM tienen mayor número de resultados adversos de tratamiento en comparación con los pacientes con TBP sin DM, hay pocos estudios sobre el efecto de la hiperglucemia en el resultado de tratamiento en pacientes con TBP, sin embargo, los datos y recomendaciones están surgiendo.

El desarrollo de este estudio permitió comparar los niveles de glucosa y su efecto en el resultado de tratamiento en pacientes con TBP-DM, asimismo reportar diferencias en los pacientes con TBP sin DM.

HIPÓTESIS

En pacientes con TBP, tener diabetes y nivel de glucosa elevado se asocia con el no éxito en el tratamiento.

Objetivos

Objetivo general

Analizar el efecto de la diabetes y el nivel de glucosa elevado sobre el resultado de tratamiento en pacientes con Tuberculosis pulmonar en Orizaba, Veracruz, de marzo de 1995 a diciembre de 2014

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, bacteriológicas de acuerdo con los niveles de glucosa de los pacientes en Orizaba Veracruz, para el período 1995-2014.
- Describir el fracaso y su asociación entre los niveles de glucosa, de acuerdo con resultado de tratamiento.
- Describir el abandono y su asociación entre los niveles de glucosa, de acuerdo con resultado de tratamiento.
- Describir la muerte y su asociación entre los niveles de glucosa de acuerdo con el resultado de tratamiento.

Metodología

Diseño del estudio

El presente estudio es un análisis secundario de una base de datos, de una cohorte de base poblacional de pacientes con TB que se atendieron en 12 municipios de la a la Jurisdicción Sanitaria No. VII de Orizaba, Veracruz, durante el periodo de marzo de 1995-2014. (28).

Sitio y población de estudio

El estudio se desarrolló en Orizaba, uno de los 212 municipios que integran el estado de Veracruz. Este municipio cuenta con una extensión de 27.97 km² km² y 126, 005 habitantes, el 14.8% corresponde a comunidades rurales (36).

La presente investigación utilizó la información disponible del estudio principal, integrada por pacientes con TBP, distribuidos en los 12 municipios que acuden a la jurisdicción sanitaria No. VII de Orizaba, Veracruz.

La cohorte de participantes inició en marzo de 1995. Inicialmente se desarrolló en cinco municipios de zonas predominantemente urbanas que acuden a la Jurisdicción Sanitaria No. VII de Orizaba, Veracruz, hasta el año 2000, después se agregaron zonas suburbanas conformando un grupo de 12 municipios: Orizaba, Río Blanco, Nogales, Cd. Mendoza, Ixtaczoquitlan, Huiloapan, Ixhuatlancillo, Mariano Escobedo, Santa Ana Atzacan, Rafael Delgado, Tlilipan y San Andrés Tenejapan.

La búsqueda de los participantes fue activa y pasiva, apoyada por trabajadores de la Secretaría de Salud (Jurisdicción VII). Se invitó a participar a población ≥ 15 años con síntomas respiratorios >15 días que acudieron a consulta y que fueron diagnosticados con tuberculosis mediante la detección del bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) a través de frotis de expectoración (ZN) y cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* (Lowenstein Jensen, Bactec, MGIT), también se les realizó la aplicación de un cuestionario estandarizado para obtener información clínica, epidemiológica y sociodemográfica del

paciente, examen físico, radiografía de tórax y prueba de VIH), evaluaciones microbiológicas y evaluaciones moleculares.

El seguimiento de los pacientes una vez concluido el tratamiento contra TBP, ha sido a través de una visita anual, la aplicación de un cuestionario estandarizado, baciloscopia o cultivo y pruebas de genotipificación de DNA (basado en la detección de la secuencia IS6110), para investigar recurrencias, recaídas o defunciones debido a la TBP.

Toda la información sociodemográfica, epidemiológica, clínica, así como los resultados de las pruebas clínicas, radiológicas, bacteriológicas, microbiológicas, moleculares, y de resultado de tratamiento de los pacientes han sido registradas en expedientes clínico, tarjetas de control de tratamiento y almacenada en una matriz de datos del programa estadístico STATA.

La prueba de VIH, se realizó a los pacientes que de manera voluntaria aceptaron, los resultados positivos fueron confirmados por Western blot. Los resultados se informaron de manera confidencial y personal. En caso de resultado positivo, los pacientes fueron referidos para recibir tratamiento específico.

El cultivo para *M. tuberculosis* ha sido aplicado en diferentes momentos a lo largo de la cohorte

De 1995 a 2000 sólo a participantes con baciloscopia positiva se les realizó cultivo para *M. tuberculosis* y medición de glucosa casual, de 2000-2005 se realizó cultivo a todos los participantes que refirieron tos por más de dos semanas (baciloscopia positiva o negativa), de 2005 a 2010 se realizó cultivo únicamente a pacientes específicos como pacientes con antecedente de previo tratamiento contra TBP, pacientes con TBP considerados con alto riesgo de desarrollar TBP multirresistente, pacientes con DM y VIH positivo. Las pruebas de identificación y susceptibilidad a fármacos se llevaron a cabo utilizando el método de proporciones y el método radiométrico BACTEC™ (Becton Dickinson, Cockeysville, MD)

Figura 2. Línea del tiempo de la cohorte de pacientes con TBP en Orizaba, Veracruz.



Las pruebas de genotificación de DNA, se efectuaron mediante la técnica de análisis de polimorfismo de los fragmentos de longitud restringida (RFLP) basados en la detección de la secuencia IS6110, si el patrón aislado tenía seis bandas.

Criterios de inclusión

1. Residencia en el área de estudio
2. Edad: ≥ 20 años
3. Tuberculosis pulmonar comprobada bacteriológicamente (baciloscopia y/o cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*)
4. Firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

1. No contar con información sobre diagnóstico previo de DM, medición de glucosa casual antes o cuando se inició el tratamiento de tuberculosis, resultado de tratamiento.
2. Pacientes trasladados o referidos a otras instituciones.

Definiciones de variables con importancia en el estudio

A continuación, se definen las variables de importancia a considerar en el presente estudio. En el Anexo 1 se encuentran definiciones operaciones de variables incluidas en el análisis.

DM y Niveles de glucosa casual:

Esta variable está compuesta por dos variables de la base principal. Las variables son antecedente de DM (información en la historia clínica del paciente, diagnóstico previo por un médico) y medición de glucosa casual.

Para definir las categorías de esta variable se tomaron en cuenta los criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana (NOM) NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Esta norma está dirigida a la población mexicana, toma en cuenta los atributos característicos de la población y dentro de los

objetivos de la misma es homogeneizar criterios específicos para el manejo de la glucosa, en todas las instancias del Sistema Nacional de Salud.

La clasificación de niveles de glucosa para alcanzar los objetivos de este estudio se conformó de la siguiente manera:

- Paciente sin DM
- Paciente sin diagnóstico de DM y glucosa casual $\geq 200\text{mg/dL}$
- Paciente con DM y glucosa casual $< 200\text{mg/dL}$
- Paciente con DM y glucosa casual $\geq 200\text{mg/dL}$

No éxito de tratamiento

Esta variable incluye la información de pacientes con fracaso, abandono o muerte durante el tratamiento contra TBP.

Éxito de tratamiento

Esta variable incluye la información de pacientes que curaron y que terminaron el tratamiento contra TBP.

La definición de resultado de tratamiento fue tomada del Programa Nacional a excepción de abandono y defunción, las cuales para su definición se consideraron definiciones internacionales. (Cuadro.1).

Cuadro 1. Definición de resultado de tratamiento

Fracaso	Baciloscopia o cultivo positivo a los cinco meses o después de iniciado el tratamiento
Cura	Tratamiento completado con desaparición de signos y síntomas, con dos o más baciloscopias o cultivos negativos al término del tratamiento.
Tratamiento terminado (completo)	Tratamiento completado sin cumplir los criterios para ser clasificado como curación o fracaso
Éxito de tratamiento	Cura o tratamiento completado
Muerte durante el tratamiento	Muerte por cualquier causa durante el tratamiento
Abandono o suspensión de tratamiento	Interrupción del tratamiento por dos meses consecutivos o más.

Medición de la concentración de glucosa en suero sanguíneo

La determinación de glucosa se realizó utilizando un analizador Delta Synchron CX5 (Beckman Coulter). Para pacientes en ayunas niveles de glucosa ≥ 126 mg/dl y pacientes con muestras aleatorias ≥ 200 mg/dl fueron consideradas diagnósticas (37).

Gravedad de la tuberculosis

Esta variable se compone por tres categorías:

Leve; presencia de cualquiera de los siguientes datos: cavidades, fiebre y pérdida de peso.

Moderada; presencia de cualquiera de los siguientes datos: cavidades, fiebre o pérdida de peso.

Grave; presencia de los siguientes datos: cavidades, fiebre y pérdida de peso.

Antecedente previo de tratamiento

Un segundo episodio o episodio subsiguiente de TBP confirmado por BAAR o cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* en paciente con antecedentes de tratamiento previo

Multirresistencia

Resistencia conjunta a isoniacida y rifampicina.

Análisis de datos

De acuerdo al plan de análisis estadístico inicial, se incluyeron:

- a) Análisis descriptivo y bivariado. Se describieron las variables sociodemográficas, de salud, clínicas y epidemiológicas del paciente, de acuerdo con su tipo de escala (cualitativa o cuantitativa) se calcularon frecuencias simples, medias o medianas, para los análisis bivariados. Las pruebas que utilizamos para variables cualitativas fueron pruebas de χ^2 y para las variables cuantitativas no paramétricas utilizamos la prueba de Kruskal Wallis.

Con la información disponible de mediciones de glucosa se realizó una estratificación de los niveles de glucosa casual estableciendo diferentes puntos de corte basándonos en la Norma Oficial Mexicana (NOM) 015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus y se compararon (glucosa) y co-variables en los pacientes con y sin DM. Se realizó otro análisis

bivariado entre la variable independiente, las co-variables y el resultado de tratamiento, para fines de este estudio lo manejamos en dos categorías: a) No éxito de tratamiento que incluye: abandono, fracaso, muerte durante tratamiento, traslado) y b) Éxito de tratamiento, y los pacientes con y sin DM. Identificando variables independientes asociadas con cada resultado.

Análisis multivariado. Se realizaron tres modelos de regresión logística múltiple en los que la variable dependiente fue resultado de tratamiento contra tuberculosis (favorable *versus* desfavorable) y la independiente el diagnóstico de DM y los niveles de glucosa casual. Inicialmente se realizó un modelo ajustado por sexo, grupo de edad, categoría de acuerdo al IMC y derechohabiencia. Posteriormente se ajustó un modelo en el que se adicionaron las variables no tener pareja, hemoptisis y no tener hogar. Con este modelo se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo MDR. Este análisis se llevo a cabo porque no se cuenta con análisis de sensibilidad a fármacos contra tuberculosis, lo cual limita el número de observaciones incluidas en los modelos.

Los modelos se ajustaron con variables que en el análisis bivariado tuvieron valores de $p \leq 0.20$, así como variables con plausibilidad biológica y asociadas, de acuerdo a la literatura.

Ninguno de los modelos se ajustó por conversión antes de los 60 días, ya que esta variable se asocia con la variable dependiente (resultado de tratamiento). De los 736 pacientes que convierten antes de los 60 días, 94.7% (697/736) tienen éxito de tratamiento.

Se generaron modelos saturado y se fueron eliminando variables hasta dejar un modelo reducido que explicara la variable dependiente. Para el diagnóstico del modelo, las técnicas que se utilizaron fueron: 1) prueba de Hosmer-lemeshow, 2) sensibilidad y especificidad de modelos, 3) evaluación de supuestos 4) evaluación de residuos (anexo 2).

Resultados

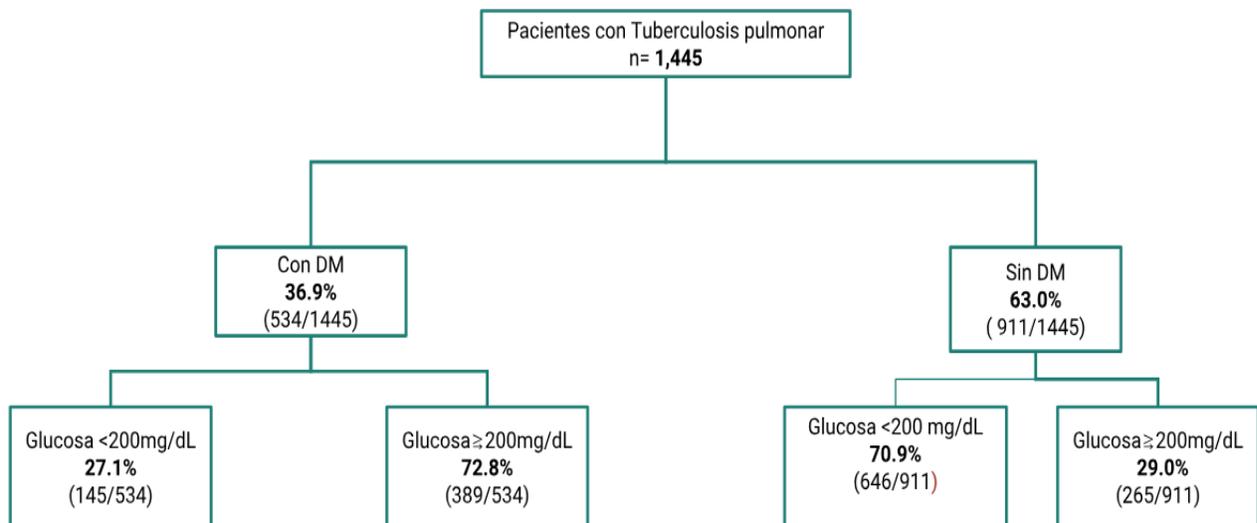
Se analizó la información disponible de 1,445 pacientes pertenecientes a la cohorte de pacientes con TBP, en Orizaba, Veracruz. Se conforma por 607 mujeres (42.0%) y 838 58.0% hombres.

De acuerdo con la historia clínica de los pacientes, 534 (36.9%) tenía DM y 911(63.0%) sin DM.

Los pacientes con DM y glucosa <200 mg/dL fueron 145 (27%), pacientes con DM y glucosa \geq 200 mg/dL fueron 389 (72.8%).

Los pacientes sin DM, y glucosa <200 mg/dL fueron 546 (70.9%), pacientes sin DM y glucosa \geq 200 mg/dL fueron 265 (29.0%).

Figura 2. Flujograma de pacientes con tuberculosis pulmonar, incluidos en el estudio. Pertenecientes a la cohorte en Orizaba, Ver. Período 1994-2014.



En el cuadro 2, se observa a detalle la información de las características sociodemográficas de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de DM y niveles de glucosa. Algunas de las variables con significancia estadística ($p < 0.05$), fueron ser hombre, la edad, no tener pareja, menor o igual a primaria, derechohabiente, personas sin hogar y el IMC (índice de masa corporal).

En el cuadro 3 se muestran las variables principales de síntomas, características radiológicas, complicaciones de la DM, sensibilidad y resistencia microbiana, también el tiempo de conversión de esputo, tiempo (días) entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento. Las variables para síntomas estadísticamente significativas ($p < 0.05$) fueron: debilidad muscular, fiebre, hemoptisis, malestar general, pérdida de apetito y sudoraciones nocturnas.

Cuadro 2. Características sociodemográficas de pacientes con tuberculosis de acuerdo con diagnóstico previo de diabetes y glucosa casual.

	Total	Sin DM	DM y glucosa <200 mg/dL	DM y glucosa ≥200 md/dL	Sin diagnóstico de DM y glucosa ≥200 md/dL	
Características	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	Valor p ^a
Hombre	838/1445 (58.0)	390/646 (60.4)	78/145 (53.8)	202/389 (51.9)	168/265 (63.4)	0.009
Edad (años) [mediana (RIQ)]	47 (34-60)	42 (30-58)	54 (44-64)	53 (45-62)	40 (27-57)	0.0001 ^b
Grupo de edad (años)						
20-49	807/1445 (55.8)	416/646 (64.4)	55/145 (37.9)	160/389 (41.1)	176/265 (66.4)	<0.001
50-59	458/1445 (31.7)	143/646 (22.1)	67/145 (46.2)	189/389 (48.6)	59/265 (22.3)	<0.001
>70	180/1445 (12.5)	87/646 (13.5)	23/145 (15.9)	40/389 (10.3)	30/265 (11.3)	<0.001
Sin pareja	475/1116 (42.6)	299/646 (46.3)	51/145 (35.2)	79/241 (32.8)	46/84 (54.8)	<0.001
Menor o igual a primaria	1309/1444 (90.7)	570/646 (88.2)	139/145 (95.9)	359/388 (92.5)	241/265 (90.9)	0.013
Pertenece a etnia	378/1442 (26.2)	192/644 (29.8)	30/145 (20.7)	91/388 (23.5)	65/265 (24.5)	0.036
Derechohabiencia	520/1445 (36.0)	199/646 (30.8)	60/145 (41.4)	188/389 (48.3)	73/265 (27.5)	<0.001
Sin hogar	38/1111 (3.4)	23/643 (3.6)	1/145 (0.7)	4/241 (1.7)	10/82 (12.2)	<0.001

^aJi cuadrada, ^bKruskal-Wallis; RIQ, Rango intercuartilar.

Continuación.

Cuadro 2. Características sociodemográficas de pacientes con tuberculosis de acuerdo con diagnóstico previo de diabetes y glucosa casual.

	Total	Sin DM	DM y glucosa <200 mg/dL	DM y glucosa ≥200 md/dL	Sin diagnóstico de DM y glucosa ≥200 md/dL	Valor p ^a
Características	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Índice de masa corporal [mediana]	21.29 (18.73-24.0)	20.56 (18.3-23.0)	22.74 (19.6-25.1)	22.83 (20.7-25.6)	20.3 (17.8-23.1)	0.0001 ^b
Índice de masa corporal						
Bajo peso	326/1437 (22.7)	173/644 (26.9)	18/143 (12.6)	51/387 (13.2)	84/263 (31.9)	<0.001
Peso normal	823/1437 (57.3)	379/644 (58.9)	88/143 (61.5)	224/387 (57.9)	132/263 (50.2)	
Sobrepeso y obesidad	288/1437 (20.0)	92/644 (14.3)	37/143 (25.9)	112/387 (28.9)	47/263 (17.9)	
Tabaquismo						
Nunca ha fumado	1125/1305 (86.2)	488/579 (84.3)	118/140 (84.3)	321/358 (89.7)	198/228 (86.8)	0.29
No ha fumado en los últimos 12 meses	146/1305 (11.2)	72/579 (12.4)	19/140 (13.6)	29/358 (8.1)	26/228 (11.4)	
Fuma en la actualidad	34/1305 (2.6)	19/579 (3.3)	3/140 (2.1)	8/358 (2.2)	4/228 (1.8)	
Alcoholismo						
Nunca ha consumido bebidas	784/1238 (63.3)	348/554 (62.8)	96/135 (71.1)	215/337 (63.8)	125/212 (59.0)	0.021
No ha consumido bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses	196/1238 (15.8)	74/554 (13.4)	16/135 (11.9)	63/337 (18.7)	43/212 (20.3)	
Consumo de bebidas alcohólicas en la actualidad	258/1238 (20.8)	132/554 (23.8)	23/135 (17.0)	59/337 (17.5)	44/212 (20.8)	

^aJi cuadrada, ^bKruskal-Wallis; RIQ, Rango intercuartil; IMC, Índice de masa corporal

Continuación

Cuadro 2. Características sociodemográficas de pacientes con tuberculosis de acuerdo con diagnóstico previo de diabetes y glucosa casual.

Características	Total n/Total (%)	Sin DM	DM y glucosa <200mg/dL	DM y glucosa ≥200mg/dL	Sin diagnóstico de DM y glucosa <200mg/dL	Valor p ^a
		n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Hacinamiento	1014/1445 (70.2)	465/646 (72.0)	112/145 (77.2)	272/389 (70.0)	165/265 (62.3)	0.006
Piso de tierra en la vivienda	278/1441 (19.3)	174/645 (27.0)	22/144 (15.3)	37/389 (9.5)	45/263 (17.1)	<0.001
Vive en localidad rural	723/1385 (52.2)	299/604 (49.5)	90/141 (63.8)	208/382 (54.5)	126/258 (48.8)	0.01

^a Ji cuadrada

Cuadro 3. Características de los clínicas, radiológicas y presencia de complicaciones en pacientes con tuberculosis de acuerdo con diagnóstico de diabetes y glucosa casual.

Características	Total	Sin DM	DM y glucosa <200mg/dL	DM y glucosa ≥200mg/dL	Sin diagnóstico de DM y glucosa <200mg/dL	Valor p ^a
	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Debilidad muscular	1072/1389 (77.2)	522/646 (80.8)	133/145 (91.7)	271/360 (75.3)	146/238 (61.3)	<0.001
Fiebre	989/1442 (68.6)	438/643 (68.1)	112/145 (77.2)	260/389 (66.8)	179/265 (67.5)	0.122
Hemoptisis	480/1441 (33.3)	192/646 (29.7)	52/145 (35.9)	154/387 (39.8)	82/263 (31.2)	0.007
Malestar general	1049/1444 (72.6)	448/646 (69.3)	111/145 (76.6)	300/389 (77.1)	190/264 (72.0)	0.035
Pérdida de apetito	1030/1443 (71.4)	447/644 (69.4)	118/145 (81.4)	277/389 (71.2)	188/265 (70.9)	0.039
Pérdida de peso	1116/1417 (82.3)	511/626 (81.6)	120/143 (83.9)	320/385 (83.1)	215/253 (81.8)	0.878
Sudoraciones nocturnas	974/1444 (67.5)	431/646 (66.7)	106/145 (73.1)	277/388 (71.4)	160/265 (60.4)	0.011
Tos con flema	1442/1445 (99.8)	644/646 (99.7)	145/145 (100.0)	389/389 (100.0)	264/265 (99.6)	0.614
Cavidades	429/1088 (39.4)	206/555 (37.1)	59/113 (52.2)	106/266 (39.8)	58/154 (37.7)	0.027
Infiltrado	771/1126 (68.5)	397/571 (69.5)	87/118 (73.7)	194/276 (70.3)	93/161 (57.8)	0.013
Linfadenopatía	404/1086 (37.2)	216/553 (39.1)	52/113 (46.0)	98/266 (36.8)	38/154 (24.7)	0.002
Nódulos	151/1084 (13.9)	79/553 (14.3)	19/112 (17.0)	38/266 (14.3)	15/153 (9.8)	0.374
Derrame pleural	974/1444 (67.5)	431/646 (66.7)	106/145 (73.1)	277/388 (71.4)	160/265 (60.4)	0.011

^a Ji cuadrada. DM, Diabetes mellitus.

Cuadro 3. Características de los clínicas, radiológicas y presencia de complicaciones en pacientes con tuberculosis de acuerdo con diagnóstico de diabetes y glucosa casual.

Características	Total	Sin DM	DM y glucosa <200mg/dL	DM y glucosa ≥200mg/dL	Sin diagnóstico de DM y glucosa <200mg/dL	Valor p ^a
	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Complicaciones de la DM	30/904 (3.3)	0/488 (0.0)	6/114 (5.3)	23/211 (10.9)	1/91 (1.1)	<0.001
Pie diabético	138/904 (15.3)	0/488 (0.0)	48/114 (42.1)	88/211 (41.7)	2/91 (2.2)	<0.001
Neuropatía	85/904 (9.4)	1/488 (0.2)	17/114 (14.9)	65/211 (30.8)	2/91 (2.2)	<0.001
Enfermedad crónica renal	3/904 (0.3)	0/488 (0.0)	1/114 (0.9)	2/211 (0.9)	0/91 (0.0)	0.146
Enfermedad renal en fase terminal con diálisis	6/904 (0.7)	0/488 (0.0)	2/114 (1.8)	4/211 (1.9)	0/91 (0.0)	0.013
VIH	19/904 (2.1)	10/488 (2.0)	1/114 (0.9)	1/211 (0.5)	7/91 (7.7)	0.001
Gravedad de la tuberculosis						
Leve	84/1421 (5.9)	33/634 (5.2)	6/141 (4.3)	31/386 (8.0)	14/260 (5.4)	0.003
Moderada	1179/1421 (83.0)	523/634 (82.5)	108/141 (76.6)	322/386 (83.4)	226/260 (86.9)	
Grave	158/1421 (11.1)	78/634 (12.3)	27/141 (19.1)	33/386 (8.5)	20/260 (7.7)	
Antecedente de tratamiento contra tuberculosis	184/1239 (14.9)	48/625 (7.7)	13/138 (9.4)	69/306 (22.5)	54/170 (31.8)	<0.001
Multiresistente	54/916 (5.9)	10/447 (2.2)	6/118 (5.1)	21/247 (8.5)	17/104 (16.3)	<0.001
Conversión > 60 días	389/897 (43.4)	206/515 (40.0)	58/119 (48.7)	83/192 (43.2)	42/71 (59.2)	0.012
Tiempo (días) entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento [mediana (RIQ)]	109.5 (64-197)	110.5 (67-185)	111 (68-194)	109 (65-205.5)	106.5 (55.5-230)	0.930 ^b

^a Ji cuadrada, ^bKruskal-Wallis; DM, diabetes mellitus; VIH, virus de inmunodeficiencia adquirida

Para las variables correspondientes al resultado de tratamiento las variables con significancia estadística fueron TB como causa de muerte y pacientes re-tratados. En éxito de tratamiento se observan porcentajes altos en los cuatro grupos de pacientes clasificados de acuerdo con el diagnóstico de DM y niveles de glucosa. Un mínimo de la población de estudio presentó abandono de tratamiento (8.9%). Las variables con significancia estadística fueron éxito y fin de tratamiento, abandono. La información a detalle se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Características de los resultados de pacientes con tuberculosis de acuerdo con diagnóstico de diabetes y glucosa casual.

Características	Total	Sin DM	DM y glucosa <200mg/dL	DM y glucosa ≥200mg/dL	Sin diagnóstico de DM y glucosa <200mg/dL	Valor p ^a
	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Éxito de tratamiento ¹	1210/1445 (83.7)	557/646 (86.2)	121/145 (83.4)	334/389 (85.9)	198/265 (74.7)	<0.001
Resultado registrado en la tarjeta de tratamiento						
Cura	1010/1445 (69.90)	471/646 (72.91)	108/145 (74.48)	266/389 (68.38)	165/265 (62.26)	0.007
Término de tratamiento	200/1445 (13.84)	86/646 (13.31)	13/145 (8.97)	68/389 (17.48)	33/265 (12.45)	<0.001
Abandono ²	128/1445 (8.9)	55/646 (8.5)	13/145 (9.0)	24/389 (6.2)	36/265 (13.6)	0.012
Fracaso ²	40/1445 (2.8)	14/646 (2.2)	4/145 (2.8)	16/389 (4.1)	6/265 (2.3)	0.292
Muerte durante el tratamiento ²	67/1445 (4.6)	20/646 (3.1)	7/145 (4.8)	15/389 (3.9)	25/265 (9.4)	<0.001

^a Ji cuadrada,

¹ Comparado con pacientes que abandonaron, fracasaron, fueron trasladados o fallecieron.

² Comparado con pacientes que terminaron tratamiento contra TBP y curaron

Los resultados de las características sociodemográficas de acuerdo con los resultados de tratamiento fueron las siguientes: el porcentaje de no éxito en hombres fue de 71.5%(n=168), presentado significancia estadística (p<0.5). El grupo de edad de 20 a 49 años fue el grupo con mayor porcentaje de éxito de tratamiento con 56.2% (n=681). El grupo de pacientes con DM y glucosa ≥ 200 mg/dL y pacientes sin previo diagnóstico de DM presentaron los porcentajes más altos de No éxito de tratamiento, 23.4 (n=55) y 28.5 (n=67) respectivamente. Los pacientes sin pareja el 49.7% tuvo no éxito y presentó significancia estadística, otras variables que presentaron significancia estadística fueron el pertenecer a una etnia, IMC, y pertenecer a zona rural, en el cuadro 5 se muestran a detalle los resultados obtenidos.

Cuadro 5. Características sociodemográficas de pacientes con tuberculosis de acuerdo con resultado de tratamiento.

Características	Total	No éxito de tratamiento	Éxito de tratamiento	Valor de p ^a
	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Hombre	839/1447 (58.0)	168/235 (71.5)	671/1212 (55.4)	<0.001
Edad (años) [mediana (RIQ)]	45 (31-59)	44 (30-59)	47 (34-61)	0.037 ^b
Grupos de edad				
20-49 años	807/1447 (55.8)	126/235 (53.6)	681/1212 (56.2)	0.360
50-70 años	459/1447 (31.7)	73/235 (31.1)	386/1212 (31.8)	
≥ 70 años	181/1447 (12.5)	36/235 (15.3)	145/1212 (12.0)	
Clasificación de DM y niveles de glucosa				
Sin diabetes	646/1445 (44.7)	89/235 (37.9)	557/1210 (46.0)	<0.001
Con diabetes <200 mg/dL	145/1445 (10.0)	24/235 (10.2)	121/1210 (10.0)	
Con diabetes ≥ 200 mg/dL	389/1445 (26.9)	55/235 (23.4)	334/1210 (27.6)	
Sin diagnóstico previo de diabetes ≥ 200 mg/dL	265/1445 (18.3)	67/235 (28.5)	198/1210 (16.4)	

^a Ji cuadrada, ^b kruskal wallis, RIQ, Rango intercuartilar; DM, Diabetes mellitus.

Continuación

Cuadro 5. Características sociodemográficas de pacientes con tuberculosis de acuerdo con resultado de tratamiento.

	Total	Resultado desfavorable de tratamiento	Éxito de tratamiento	Valor de p ^a
Características	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Sin pareja	475/1116 (42.6)	86/173 (49.7)	389/943 (41.3)	0.039
Menor o igual a primaria	1311/1446 (90.7)	216/234 (92.3)	1095/1212 (90.3)	0.345
Pertenece a etnia	379/1444 (26.2)	44/234 (18.8)	335/1210 (27.7)	0.005
Derechohabiencia	520/1447 (35.9)	78/235 (33.2)	442/1212 (36.5)	0.338
Índice de Masa Corporal (IMC) [mediana (RIQ)]	21.3 (18.7-24.1)	21.6 (19.0-24.3)	19.8 (17.1-22.9)	0.0001 ^b
IMC				
Bajo peso	326/1439 (22.7)	84/234 (35.9)	242/1205 (20.1)	<0.001
peso normal	825/1439 (57.3)	117/234 (50.0)	708/1205 (58.8)	
Sobrepeso Obesidad	288/1439 (20.0)	33/234 (14.1)	255/1205 (21.2)	
Alcoholismo				
Nunca ha consumido bebidas alcohólicas	785/1240 (63.31)	107/181 (59.12)	678/1059 (64.02)	<0.001
No ha consumido bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses	197/1240 (15.89)	17/181 (9.39)	180/1059 (17.0)	
Consume bebidas alcohólicas en la actualidad	258/1240 (20.81)	57/181 (31.49)	201/1059 (18.98)	
Tabaquismo				
Nunca ha fumado	1127/1307 (86.23)	168/203 (82.76)	959/1104 (86.87)	0.227
No ha fumado en los últimos 12 meses	146/1307 (11.17)	27/203 (13.30)	119/1104 (20.78)	
Fuma en la actualidad	34/1307 (2.60)	8/203 (3.94)	26/1104 (2.36)	
Hacinamiento	38/1111 (3.4)	10/171 (5.8)	28/940 (3.0)	0.058
Pisos de tierra	264/1286 (20.5)	224/1064 (21.1)	40/222 (18.0)	0.309
Agua dentro de la vivienda	567/1251 (45.3)	482/1038 (46.4)	85/213 (39.9)	0.081
Zona rural	610/1230 (50.4)	532/1020 (52.2)	78/210 (37.1)	<0.001

^a Ji cuadrada, ^bKruskal-Wallis

Las variables correspondientes a signos y síntomas de acuerdo con el resultado de tratamiento, los porcentajes obtenidos en ambos grupos (no éxito y éxito de tratamiento) mostraron poca variación, las variables con significancia estadística fueron, debilidad muscular, hemoptisis, malestar general y sudoraciones nocturnas. Las características radiológicas no mostraron significancia estadística, los porcentajes para cavidades y nódulos fueron mayores en pacientes con no éxito de tratamiento con 44.1% (n=82) y 14.5% (n=27) respectivamente.

Los pacientes con multirresistencia mostraron significancia estadística, el 1.7% (n=13) tenían un no éxito de tratamiento. Los resultados a detalles se presentan en el cuadro 6.

Cuadro 6. Características signos y síntomas de pacientes con tuberculosis de acuerdo con el resultado de tratamiento

	Total	No éxito tratamiento	Éxito de tratamiento	Valor de p ^a
Características	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Debilidad muscular	1074/1391 (77.2)	193/232 (83.2)	881/1159 (76.0)	0.017
Fiebre	990/1444 (68.6)	152/235 (64.7)	838/1209 (69.3)	0.162
Hemoptisis	480/1443 (33.3)	65/233 (27.9)	415/1210 (34.3)	0.058
Malestar general	1051/1446 (72.7)	187/235 (79.6)	864/1211 (71.3)	0.01
Pérdida de apetito	1031/1445 (71.3)	164/233 (70.4)	867/1212 (71.5)	0.723
Pérdida de peso	1030/1262 (81.6)	176/217 (81.1)	854/1045 (81.7)	0.831
Sudoraciones nocturnas	976/1446 (67.5)	139/234 (59.4)	837/1212 (69.1)	0.004
Tos con flema	1444/1447 (99.8)	234/235 (99.6)	1210/1212 (99.8)	0.422
Cavidades	430/1090 (39.4)	82/186 (44.1)	348/904 (38.5)	0.155
Infiltrado	773/1128 (68.5)	128/190 (67.4)	645/938 (68.8)	0.706
Linfadenopatía	406/1088 (37.3)	62/185 (33.5)	344/903 (38.1)	0.24
Nódulos	151/1086 (13.9)	27/186 (14.5)	124/900 (13.8)	0.791
Derrame pleural	112/1088 (10.3)	19/186 (10.2)	93/902 (10.3)	0.969

^a Ji cuadrada, DM, Diabetes mellitus.

Continuación cuadro 6

Cuadro 6. Características signos y síntomas de pacientes con tuberculosis de acuerdo con el resultado de tratamiento.

	Total	No éxito tratamiento	Éxito de tratamiento	Valor de p ^a
Características	n/Total (%)	n/Total (%)	n/Total (%)	
Complicaciones por DM				
Pie diabético	30/905 (3.3)	29/751 (3.9)	1/154 (0.6)	0.043
Neuropatía	138/905 (15.2)	120/751 (16.0)	18/154 (11.7)	0.177
Enfermedad renal crónica	85/905 (9.4)	74/751 (9.9)	11/154 (7.1)	0.294
Enfermedad renal en fase terminal con trasplante	3/905 (0.3)	3/751 (0.4)	0/154 (0.0)	0.432
Enfermedad renal con diálisis	6/905 (0.7)	6/751 (0.8)	0/154 (0.0)	0.266
VIH	19/905 (2.1)	9/751 (1.2)	10/154 (6.5)	<0.001
Gravedad de la tuberculosis				
Leve	84/1423 (5.9)	10/230 (4.3)	74/1193 (6.2)	0.069
Moderada	1180/1423 (82.9)	185/230 (80.4)	995/1193 (83.4)	
Grave	159/1423 (11.2)	35/230 (15.2)	124/1193 (10.4)	
Antecedente de tratamiento contra tuberculosis	184/1241 (14.83)	57/159 (35.85)	127/1082 (11.74)	<0.001
Multirresistente	54/917 (5.9)	13/743 (1.7)	41/174 (23.6)	<0.001
Conversión de esputo >60 días	385/883 (43.6)	92/119 (77.3)	293/764 (38.4)	<0.001
Tiempo (días) entre el inicio de síntomas y el inicio de tratamiento [mediana (RIQ)]	110 (64-197)	131 (75-263)	107 (63-185)	0.0006

^a Ji cuadrada DM, Diabetes mellitus,

En el cuadro 7 se muestran los factores asociados al resultado de tratamiento desfavorable obtenidos del análisis de regresión logística.

El modelo quedó constituido por 1436 observaciones. Los pacientes que tenía mayor posibilidad de no éxito de tratamiento fueron los pacientes sin diagnóstico de DM y niveles de glucosa casual ≥ 200 mg/dL con una RM de 1.56 (IC 95% 1.05-2.29, $p = 0.024$), pacientes con desnutrición (IMC <18.5) RM de 2.11 (IC 95% 1.50-2.96), $p < 0.001$), hombres RM de 1.94 (IC95% 1.40-2.67 $p < 0.001$), pacientes con antecedente de tratamiento contra tuberculosis, RM 3.6 (IC95% 2.59-5.04 $p < 0.001$).

Cuadro 7. Asociación de pacientes con DM y no éxito de tratamiento contra TBP y el diagnóstico de diabetes (n=1436)

Características	Razón de momios ajustada (IC95%)	P ^a
Diagnóstico de diabetes		
Sin diabetes	1 (Referencia)	-----
Con diabetes/glucosa <200mg/dL	1.57 (0.9-2.6)	0.087
Con diabetes/glucosa ≥200mg/dL	1.04 (0.7-1.6)	0.829
Sin diagnóstico previo de DM/glucosa ≥200mg/dL	1.56 (1.0-2.3)	0.024
Hombres	1.95 (1.0-3.8)	0.047
Derechohabiencia	1.00 (0.7-1.5)	0.978
Índice de masa corporal		
Bajo peso	2.11 (1.5-2.9)	<0.001
Peso normal	1 (Referencia)	-----
Sobrepeso	0.93	0.749
Edad		
20-49 años	1 (Referencia)	-----
50-70 años	1.02 (0.7-1.5)	0.868
≥ 70 años	1.40 (0.9-2.2)	0.129
Antecedente de tratamiento contra tuberculosis	3.62 (2.6-5.0)	<0.001

* Regresión logística ajustada

En el cuadro 8 se muestran los factores asociados al resultado de tratamiento desfavorable obtenidos del análisis de regresión logística. El modelo quedó constituido por 1105 observaciones. Los pacientes que tenía mayor posibilidad de un no éxito de tratamiento fueron los pacientes sin diagnóstico previo de DM y niveles de glucosa casual ≥200mg/dL con una RM de 2.71 (IC 95% 1.57-4.66, p<0.001), pacientes con desnutrición (IMC <18.5) RM de 2.13 (IC 95% 1.44-3.15, p<0.001), hombres RM de 2.11 (IC95% 1.44-3.09 p<0.001), pacientes con antecedente de tratamiento contra tuberculosis, RM 3.33 (IC95% 2.17-5.11 p<0.001), y pacientes que presentaron hemoptisis con RM 0.64 (IC95% 0.43-0.95 p=0.025).

Cuadro 8. Asociación de pacientes con DM y resultado desfavorable de tratamiento contra TBP y el diagnóstico de diabetes y n 1105 observaciones.

Características	Razón de momios (IC 95%)	p*
Diagnóstico de diabetes y niveles de glucosa casual		
Sin diabetes	1 (Referencia)	-----
Con diabetes/glucosa <200mg/dL	1.69 (1.0-2.9)	0.051
Con diabetes/glucosa ≥200mg/dL	1.14 (0.7-1.7)	0.6
Sin diagnóstico previo de DM/glucosa ≥200mg/dL	2.71 (1.6-4.7)	<0.001
Hombres	2.11 (1.4-3.1)	<0.001
Derechohabiencia	0.76 (0.5-1.1)	0.17
Índice de masa corporal		
Bajo peso	2.13 (1.4-3.2)	<0.001
Peso normal	1 (Referencia)	-----
Sobrepeso	1.05 (0.6-1.8)	0.85
Edad		
20-49 años	1 (Referencia)	-----
50-70 años	1.07 (0.7-1.6)	0.733
≥ 70 años	1.25 (0.7-2.1)	0.399
Antecedente de tratamiento contra tuberculosis	3.33 (2.2-5.1)	<0.001
Pacientes sin pareja	1.3 (0.9-1.9)	0.144
Pacientes sin hogar	1.04 (0.7-1.5)	0.813
Hemoptisis	0.64 (0.4-0.9)	0.025

* Regresión logística

En la cuadro 9 se muestran los factores asociados al resultado de tratamiento desfavorable obtenidos del análisis de regresión logística.

El modelo quedó constituido por 830 observaciones. Los pacientes que tenía mayor posibilidad de no éxito de tratamiento fueron los pacientes sin diagnóstico de DM y niveles de glucosa casual ≥ 200 mg/dL con una RM de 2.21 (IC 95% 1.14-4.31, $p= 0.019$), hombres RM de 2.96 (IC95% 1.82-4.81 $p<0.001$), pacientes con bajo peso (IMC <18.5) RM de 2.05 (IC 95% 1.29-3.23), $p=0.002$, pacientes con antecedente de tratamiento contra tuberculosis, RM 2.62 (IC95% 1.54-4.46 $p<0.001$), pacientes sin pareja RM de 1.55 (IC95% 1.00-2.39 $p=0.05$), pacientes con flema y sangre RM de 0.6 (IC95% 0.37-0.96 $p=0.034$), y pacientes con multirresistencia, RM de 15.3 (IC95% 6.27-37.32 $p<0.001$)

Cuadro 9. Asociación de pacientes con DM y no éxito de tratamiento contra TBP y el antecedente de diabetes y n 830 observaciones

Características	Razón de momios (IC 95%)	p*
Diagnóstico de diabetes y niveles de glucosa casual		
Sin diabetes	1 (Referencia)	-----
Sin diagnóstico previo de DM/glucosa ≥ 200 mg/dL	2.21 (1.1-4.3)	0.019
Con diabetes/glucosa < 200 mg/dL	1.86 (0.9-3.5)	0.052
Con diabetes/glucosa ≥ 200 mg/dL	1.1 (0.6-1.9)	0.746
Hombres	2.96 (1.8-4.8)	< 0.001
Derechohabencia	0.62 (0.4-1)	0.051
Índice de masa corporal		
Bajo peso	2.05 (1.3-3.2)	0.002
Peso normal	1 (Referencia)	-----
Sobrepeso	1.01 (0.5-2.0)	0.977
Edad		
20-49 años	1 (Referencia)	-----
50-70 años	1.2 (0.8-2.0)	0.418
≥ 70 años	1.27 (0.7-2.0)	0.453
Antecedente de tratamiento contra tuberculosis	2.62 (1.6-4.5)	< 0.001
Sin pareja	1.55 (1.0-2.4)	0.05
Sin hogar	0.86 (0.6-1.3)	0.499
Hemoptisis	0.6 (0.4-1.0)	0.034
Multirresistencia	15.3 (6.3-37.3)	< 0.001

* Regresión logística

Discusión

En este estudio documentamos que el porcentaje de pacientes fue:

- a) Sin DM fue de 70.9% (n=646)
- b) Con DM y glucosa <200mg/dL fue de 27.1% (n=145)
- c) Con DM y glucosa \geq 200mg/dL fue de 72.8% (n=399)
- d) Sin diagnóstico previo de DM y glucosa \geq 200mg/dL fue de 29.0% (n=265)

En este estudio, los pacientes sin DM y glucosa casual \geq 200mg/dL tuvieron RM=1.56 (1.0-2.3, p=0.024) posibilidad de tener No éxito al tratamiento contra tuberculosis.

Existen estudios con resultados semejantes a los que obtenidos en esta investigación donde la glucosa descontrolada es asociada con un resultado de tratamiento desfavorable para la TBP por ejemplo el estudio realizado por Yoon et al, en el sur de Korea, en 661 pacientes con TBP, el 23.8% con DM y de estos el 68% tenía DM descontrolada, el grupo con DM descontrolada presentó más síntomas, frotis de esputo positivo y presencia de cavidades en comparación con el grupo sin DM. Con respecto a la respuesta de tratamiento, el grupo de pacientes con DM descontrolada tenían más probabilidades de tener un cultivo positivo después de 2 meses (p = 0.009) y de fracaso del tratamiento (p = 0.015) o muerte (p= 0.027) en comparación con el grupo sin DM, por el contrario, aquellos con DM controlada mostraron respuestas de tratamiento similares al grupo sin DM; la DM no controlada fue un factor de riesgo independiente para tener un cultivo de esputo positivo después de 2 meses de tratamiento (RM ajustado (RMa), 2,11; p= 0.042) y fracaso del tratamiento o muerte (RMa, 4.11; p= 0.022)(38). A diferencia con nuestro estudio es la prueba de medición de glucosa, ellos para medir el control de glucosa utilizaron la prueba de hemoglobina glicosilada (H bA1c), la presente investigación se basó en la prueba de glucosa casual, ya que el dato de hemoglobina glicosilada, no se contaba la información en todos los participantes.

Otro estudio con resultados similares, realizado por Mahishale et al, en 630 pacientes, 423 pacientes tenían descontrol glucémico y 207 pacientes con control glucémico óptimo. En este estudio el descontrol glucémico se asoció con una enfermedad pulmonar más extensa, mayor cavitación pulmonar frotis en esputo positivo >2 meses después de iniciado el tratamiento, también encontraron que el descontrol glucémico se asocia con un

efecto negativo en los resultados de tratamiento, y un mayor número de recaída en los pacientes con TB(39).

Un estudio retrospectivo realizado por Nandakumar et al en la India, con 3116 pacientes con TBP, 667 (24%) de ellos con DM, para definir el control o descontrol glucémico de los pacientes se basaron en registros rutinarios de glucosa (por lo menos tres valores de glucosa en sangre durante el tratamiento) registrados las tarjetas de tratamiento. El descontrol glucémico parecía estar asociado con un no éxito de tratamiento de la TBP (RR 2.0, IC del 95%: 0.97-4.13), sin embargo, no hubo asociación significativa (11).

Otro estudio entre el descontrol de la DM y la asociación del no éxito de tratamiento de tuberculosis, fue realizado por Mi et al., en China con 1589 pacientes con TBP y 12% de los pacientes con DM, no hubo asociación significativa entre los resultados adversos del tratamiento y el descontrol de la glucemia en ayunas (control de glucemia en ayunas, a los 2 y 6 meses)(12).

En una revisión sistemática (2014) sobre el efecto de la glucosa controlada en el tratamiento o incidencia de la tuberculosis, realizada por Jørgensen y Faurholt-Jepsen, encontraron numerosos estudios sobre la respuesta negativa de tratamiento contra TBP en pacientes con hiperglucemia y/o DM, sin embargo concluyen que los datos reportados son observacionales y que no hay evidencia de ensayos clínicos(9), sin embargo la OMS y la Unión contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares afirman que “Aunque no hay ensayos publicados que evalúen si el control de glucosa reduce el riesgo de un tratamiento desfavorable contra TB, la evidencia existente sugiere indirectamente que el manejo optimizado de la DM en pacientes con TB, incluidos diagnóstico, tratamiento y educación sanitaria y clínica y monitoreo terapéutico, los resultados del tratamiento de la TB mejoran y se reduce el riesgo de TB recurrente”(9).

En 2012 en el Hospital de Daneshvari en Irán, de 2012 a 2013, se realizó un estudio prospectivo de cohorte cuyo objetivo fue determinar el patrón de cambio en el nivel de HbA1c en pacientes nuevos con tuberculosis ingresados al inicio y 3 meses después del tratamiento de TB, y relacionar las mediciones en estos dos intervalos de tiempo si los pacientes completaron con éxito el tratamiento. Ellos encontraron cambios en la HbA1c

durante los primeros tres meses de tratamiento contra tuberculosis, pero estos no se asociaron con diferencias en los resultados del tratamiento de la tuberculosis(40).

En este estudio una de las características asociadas al no éxito contra la TBP, fueron los hombres con una RM 1.94 (IC95% 1.40-2.67).

El género masculino ha sido mencionado en varios estudios como un factor de riesgo para el no éxito en el tratamiento contra tuberculosis(41-45). Aunque las razones de mayor riesgo de muerte en los hombres no se conocen bien; algunos estudios han informado tasas de abandono más altas en el tratamiento contra tuberculosis en los hombres y sugirieron que esto podría ser la causa de resultados no exitosos(46, 47); Kwon et al. Añade que las diferencias en los estilos de vida entre hombres y mujeres, al igual que la adherencia en el tratamiento, abuso de alcohol, fumar, y el uso de los servicios de salud podrían explicar esto(48).

La asociación entre TBP y desnutrición es bien conocida; la tuberculosis puede conducir a la desnutrición y predisponer a la tuberculosis; sin embargo no hay suficiente información sobre los efectos de la desnutrición en los resultados del tratamiento contra TBP(43). En este trabajo el bajo peso con una RM 2.11 (IC95% 1.50-2.96) refleja una asociación al no éxito contra el tratamiento de TBP, similar a lo reportado en un estudio realizado en Bulgaria sobre los factores asociados al éxito del tratamiento y la muerte en pacientes con TBP la pérdida de peso o ningún aumento de peso se asociaron positivamente con la muerte (RMa 5.61, IC95% 1.48-21.20) (49). Estas asociaciones apuntan a lesiones pulmonares más avanzadas y enfermedad diseminada en el paciente y se vuelven difíciles incluso al tratamiento con regímenes compuestos por medicamentos de buena calidad la malnutrición aumenta la susceptibilidad a la enfermedad (49-52).

En los análisis bivariados del presente estudio, los pacientes sin diagnóstico de DM y glucosa ≥ 200 mg/dL presentaba mayor sintomatología y mayor número de características radiológicas y estas características en su mayoría mostraron significancia estadística ($p < 0.05$), plausibilidad biológica y relevancia en la literatura consultada, en un principio se incluyeron en un modelo saturado, sin embargo, no todas mostraron asociación estadística y el número de observaciones disminuía en el modelo principal por lo que no se incluyeron, sin embargo, se considero importante mencionarlas y presentar los análisis

multivariados adicionales, para establecer un antecedente del efecto de estas variables, las variables fueron: pacientes sin pareja, sin hogar y pacientes con flema y sangre.

En el análisis adicional, el no tener hogar o no tener pareja, fueron factores de riesgo para tener un no éxito en el tratamiento contra TBP.

El no tener hogar es un factor de riesgo que ha sido reportado anteriormente por otros estudios, por ejemplo Marks S. M et al en 2011, las personas sin hogar (edad entre 25-44) infectados con VIH, presentaron una RM=8.5 (IC 99% 5.9-12.2), las personas sin hogar (edad entre 25-44) sin VIH, la RM fue de 1.7 (IC 99% 1.2-2.4)(53) Algunos investigadores han informado que la falta de vivienda es un factor de riesgo para la mortalidad por todas las causas entre los pacientes con TB(53, 54), otros estudios no encontraron una asociación entre la falta de vivienda y la mortalidad específica de TB o la mortalidad no específica de TB, por ejemplo el estudio de Haylea A H et al. en 2017 (55).

El aislamiento social y la soledad se han asociado con con una mayor mortalidad (56). Las personas sin pareja tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades vasculares, infecciosas, deterioro cognitivo y mortalidad(57). En el presente estudio no se pudo medir como tal el aislamiento social o la soledad, sin embargo las personas que no tenían pareja tenían mayor riesgo de presentar un resultado desfavorable en el tratamiento contra TBP.

El retratamiento en pacientes con TBP muchas de las veces hace mancuerna con la farmacorresistencia. En el presente estudio hubo asociación entre el retratamiento y no éxito contra TBP. En estudios previos han evidenciado esta relación por ejemplo; un estudio realizado en Brasil, documentaron la asociación entre el antecedente de tratamiento previo contra TBP y la tuberculosis Multirresistente (58) el desenlace fue un no éxito contra TBP, está relación también ha sido ya documentada en varios estudios (58-60).

Investigaciones previas han estudiado que flema y sangre, lesiones cavitarias, mayor tiempo de conversión de esputo, mayor presencia de síntomas, las personas con glucosa descontrolada, se ven mayormente afectados y hay una asociación negativa con la curación o éxito del tratamiento (30, 39, 52).

Evidenciaron también que los diabéticos descontrolados tienen más cavidades, mayor número de frotis positivos, y la conversión de cultivo positivo a negativo sucede después de dos meses de tratamiento(10).

A pesar de la asociación bien documentada entre el riesgo de DM y TB, no está claro si la mejora del control glucémico en pacientes con DM podría modificar este riesgo. Estudios anteriores sugieren que un buen control glucémico se asocia con mejores resultados clínicos en infecciones comunes y disminuye el riesgo de complicaciones infecciosas de la cirugía. Sin embargo, la evidencia sobre la asociación entre el control glucémico y el riesgo de TB ha sido limitada e inconsistente. Si bien algunos estudios sugieren que un buen control glucémico se asoció con un menor riesgo de tuberculosis, otros no encontraron tal asociación.

En un reciente estudio de modelización de 13 países con alta carga de TB, los resultados del modelo sugirieron que la prevención de la DM aceleraría la disminución de la incidencia y la mortalidad de TB, evitando millones de casos de tuberculosis y muertes por tuberculosis en las próximas dos décadas. Se deduce que el control glucémico en los pacientes con DM también puede ser una estrategia importante para el control global de la TB. Se planteó la hipótesis de que una adecuada gestión de la glucosa en la sangre reduciría el riesgo de TB entre los pacientes diabéticos; por lo tanto, se realizó un estudio de cohorte para investigar la asociación entre el control glucémico en pacientes con DM y el riesgo de TB activa(61).

Limitaciones

Dentro de las limitaciones se deben resaltar las atribuibles al diseño del estudio que fue el análisis secundario y retrospectivo de un estudio cohorte. Los estudios de cohorte son de naturaleza observacional, lo que hace que en ciertas ocasiones vuelve complejo el análisis de los datos, esta cohorte fue creada con otro fin de estudio y la información para la realización de este estudio fue limitada, sólo se contaba con una medición de glucosa casual y esto dificultó la manera en que se compararon y se agruparon los datos.

Para fines de esta investigación resultaba arriesgado asumir control o descontrol en los pacientes, se podrían subestimar o sobrestimar los casos. Para tener un mejor control de esta situación se optó por tomar un punto de corte en las medidas de glucosa casual, el punto de corte fue de 200 mg/dL, fue tomado de la NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes, esta medida es considerada como riesgo para desarrollar complicaciones crónicas. Si bien, también el uso de la prueba de

hemoglobina glicosilada (HbA1C) puede ser un mejor marcador para el control o descontrol de la glucosa, sin embargo, en este estudio no fue tomado en cuenta, ya que no todos los participantes que conforman esta cohorte tenían esta información y la información disponible para HbA1C sólo abarca un periodo de tiempo.

La glucosa casual no se midió de una manera estandarizada, se desconoce en qué momento y las condiciones (en ayuno o sin ayuno) en que fue tomada la muestra sanguínea. Estas limitaciones probablemente causen un sesgo hacia el valor nulo o subestimen los resultados de este análisis, sin embargo, este estudio es importante para poder establecer un antecedente de comportamiento de las diferentes variables y conocer las deficiencias del diseño que en futuros estudios pueden ser tomadas en cuentas para obtener resultados óptimos. En este estudio no es posible establecer causalidad entre los niveles de glucosa casual y el resultado de tratamiento contra la tuberculosis.

Los estudios sobre el control glucémico y su efecto en el resultado de tratamiento contra TBP son escasos.

Fortalezas del estudio

Los datos analizados en este estudio provienen de una cohorte de base poblacional. El tamaño de la muestra es grande, disminuye el error y permite analizar confusores. Este diseño tiene la ventaja que la información recolectada tiene poco error de medición, en comparación con información que no es recolectada con fines de investigación y/o de manera retrospectiva. La característica de que el diseño sea de base poblacional disminuye la posibilidad de que haya casos de tuberculosis no identificados y por lo tanto se incluyen en la cohorte y en este análisis todos los pacientes identificados en el sitio de estudio durante más de 20 años, con una baja posibilidad de no considerar algún caso con tuberculosis diagnosticado en el periodo y sitio de estudio.

En este estudio se tomaron en cuenta los determinantes sociales de los pacientes, y su efecto en el resultado de tratamiento, aunque no hubo asociación fueron incluidos en el modelo de regresión logística saturado, pocos estudios además de analizar los niveles de glucosa en los pacientes, analizan los determinantes sociales de los pacientes. Esta parte también es importante, ya que permite conocer un poco más de la historia y el contexto al que pertenece el individuo, a través de esto es posible crear medidas y programas que se acoplen a las necesidades del paciente para que logre tener un tratamiento exitoso contra TBP.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados, los factores asociados a tener un no éxito tratamiento contra TBP fueron el no tener un diagnóstico previo de DM y glucosa ≥ 200 mg/dL, RM= 1.56 (IC95% 1.05-2.29), $p=0.024$, ser hombre RM=1.95, (IC95%1.01-3.78) $p=0.047$, tener bajo peso RM=2.11, (IC95% 1.50-2.96) $p < 0.001$, paciente con re-tratamiento a su ingreso al estudio RM=3.62, (IC95% 2.59-5.04) $p < 0.001$.

Los estudios que hay sobre control glucémico son pocos(62) hay diferencias entre los resultados encontrados, algunos han reportado asociación entre el pobre control de glucosa y el no éxito del tratamiento contra TB, otros estudios que no encontraron asociación alguna. A pesar que la asociación entre el riesgo de DM y TBP y viceversa está bien documentada, aún no está claro si el buen control glucémico o la hiperglucemia tienen influencia en el no éxito de tratamiento contra la tuberculosis.

Los hallazgos clínicos y el mayor riesgo de resultados adversos en los pacientes con TB-DM indican la necesidad de estudios de cohortes destinados a confirmar estas observaciones y la identificación de los factores subyacentes que fallan en el DM. Los pacientes con TBP y que no tienen diagnóstico de glucosa previa, tienen mayor posibilidad de tener un desenlace negativo contra TBP, deben ser monitoreados antes, durante y después del tratamiento. El diagnóstico temprano de DM en pacientes con TBP, puede ayudar a los médicos u enfermeras a brindar mayor información al paciente sobre su estado de salud y como cuidarse y llevar un exitoso tratamiento contra TBP y una glucosa controlada.

Anexos

Anexo 1. Definición operacional de las variables en el estudio

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Ítems
Sexo	Se refiere a la división del género humano en dos grupos: hombre y mujer	Cualitativa	Nominal dicotómica	Género 1=hombres 0=mujeres
Edad	Cantidad de años, meses y días transcurridos en una persona a lo largo de su vida	Cuantitativa	Ordinal	Número de años al momento de la entrevista
Origen étnico	Antecede de pertenecer a un grupo étnico, diferente del conjunto de la sociedad nacional por sus prácticas socio-culturales (usos y costumbres tradicionales)	Cualitativa	Nominal dicotómica	Pertenece a grupo étnico 1=Sí 0=2
Nivel de escolaridad	Estudios <6 años de estudio o >6 años de estudio.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Nivel de escolaridad alcanzado 1=<6 años de estudio >6 años de estudio
Zona de vivienda	Características de la región ya sea urbana (15000 y más	Cualitativa	Nominal dicotómica	Zona donde vive el paciente 1=rural 0=Urbana

	habitantes) o rural(1-14999) donde se ubica la vivienda			
Hacinamiento	Relación entre el número de personas en una vivienda o casa y el espacio disponible.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Hacinamiento 1=Hacinamiento >=4 0=Hacinamiento <=3
Piso de tierra	Referencia al material desmenuzable que compone el suelo natural.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Piso de tierra 1=Sí 0=No
Derechohabencia	Usuario de servicios de salud de las distintas dependencias de salud.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Derechohabiente de alguna institución 1=Sí 0=No
Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Ítems
Uso de alcohol	Síndrome de dependencia de adicción etílico, se refiere al consumo de bebidas alcohólicas.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Ingirió más de 10 copas la última semana 1=Sí 0=No
Uso de drogas ilícitas	Dependencia al consumo de alguna droga (diferente a alcohol y tabaco)	Cualitativa	Nominal dicotómica	Uso de alguna de las drogas anteriores (no incluye alcohol, ni tabaco) 1=Sí 0=No
Uso de tabaco	Dependencia a la nicotina de tabaco o cigarrillo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Fumó más de 10 cigarrillo por semana 1=Sí

				0=No
Encarcelamiento previo a alguna institución	Condición de exposición a haber residido en alguna institución.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Paciente expuesto a residir en alguna institución: 1=Sí 0=No
Falta de vivienda	Condición de no residir en una vivienda	Cualitativa	Nominal dicotómica	Paciente expuesto a falta de vivienda 1=Sí 0=No
Contacto previo de paciente con TB	Antecedente de contacto de una persona con diagnóstico de tuberculosis	Cualitativa	Nominal dicotómica	Conoce a otro paciente con tuberculosis 1=Sí 0=No
Curación	Tratamiento completado con desaparición de signos y síntomas, con dos o más baciloscopias o cultivos negativos al término de tratamiento	Cualitativa	Nominal dicotómica	Resultado de tratamiento, cura bacteriológica o probable 1=Sí 0=No
Abandono	Interrupción del tratamiento contra la tuberculosis, durante 30 días o más	Cualitativa	Nominal dicotómica	Resultado de tratamiento, abandono 1=Sí 0=No

Fracaso	Baciloscopia o cultivo positivo 5 meses o después de iniciado el tratamiento.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Resultado de tratamiento, fracaso 1=Sí 0=No
Traslado	Paciente trasladado a otra institución fuera de la región del estudio.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Resultado de tratamiento, traslado 1=Sí 0=No
Defunción	Muerte por cualquier causa durante el tratamiento	Cualitativa	Nominal dicotómica	Resultado de tratamiento, muerte por TB o durante el tratamiento 1=Sí 0=No
Recurrencia	Episodio segundo o subsecuente de TB confirmado por dactiloscopia o cultivo en un paciente con antecedente de tratamiento previo.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Es paciente recurrente 1=Sí 0=No
Muerte por TB	Presencia de dos o tres criterios; certificado de defunción con TB como causa principal de la muerte, entrevista con familiar o	Cualitativa	Nominal dicotómica	El paciente falleció por tuberculosis 1=Sí 0=No

	cuidador cercano al paciente el cual identificará la TB como causa probable de muerte o baciloscopia o cultivo positivo al momento de la defunción.			
--	---	--	--	--

Anexo 2. Pruebas empleadas en la evaluación del modelo

Para la evaluación de este modelo empleamos: 1) La prueba de hosmer-lemeshow, evaluación de supuestos, 2) sensibilidad y especificidad de modelos, 3) evaluación de supuestos 4) evaluación de residuos

- 1) Prueba de hosmer-lemeshow. Test de bondad de ajuste, su función es comprobar si el modelo supuesto puede explicar lo observado. Es un Test donde se evalúa la distancia entre lo observado en los datos que tenemos de la realidad y lo esperado bajo el modelo El estadístico es ji-cuadrada. En un Test de bondad de ajuste siempre en la Hipótesis nula se afirma que el modelo propuesto se ajusta a lo observado(63). Por lo tanto, el valor de $p > 0.05$ implica que lo que observamos se ajusta suficientemente a lo que esperado bajo el modelo.

Logistic model for fracvsexit, goodness-of-fit test

(Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)

Group	Prob	Obs_1	Exp_1	Obs_0	Exp_0	Total
1	0.0728	9	11.1	154	151.9	163
2	0.0908	6	10.9	126	121.1	132
3	0.1163	21	14.9	124	130.1	145
4	0.1320	20	25.0	174	169.0	194
5	0.1413	11	12.0	76	75.0	87
6	0.1617	29	21.9	116	123.1	145
7	0.1875	25	24.8	120	120.2	145
8	0.2381	41	36.4	125	129.6	166
9	0.2578	26	30.7	97	92.3	123
10	0.4802	46	46.1	91	90.9	137

```
number of observations =      1437
number of groups       =         10
Hosmer-Lemeshow chi2(8) =       11.25
Prob > chi2            =       0.1878
```

2) Sensibilidad y especificidad del modelo

La curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad. Es la representación de la razón de verdaderos positivos frente a la razón de falsos positivos. Para la interpretación de las curvas ROC se han establecido los siguientes intervalos:

0.5, 0.6): Test malo.

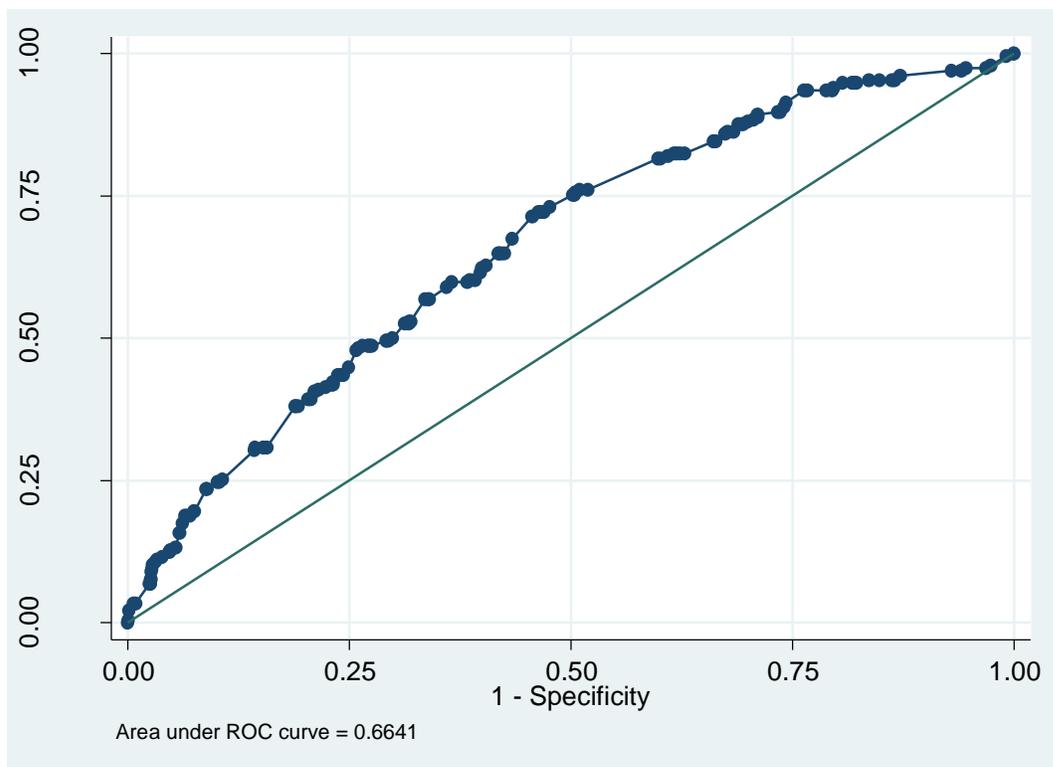
[0.6, 0.75): Test regular.

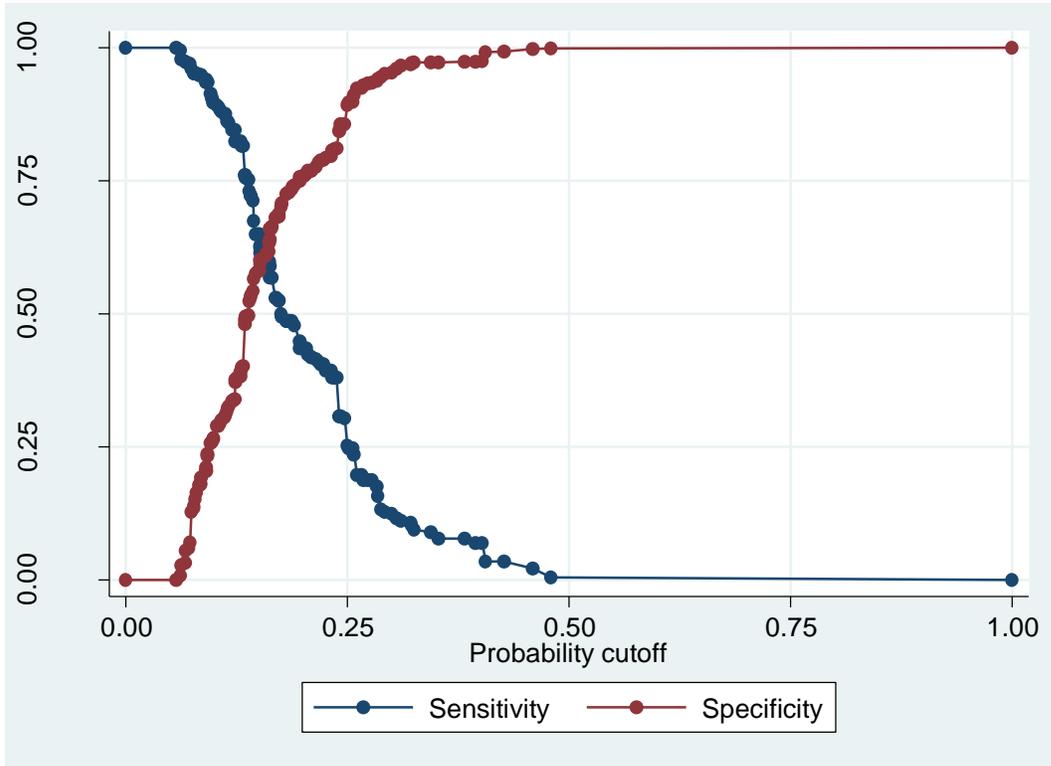
[0.75, 0.9): Test bueno.

[0.9, 0.97): Test muy bueno.

[0.97, 1): Test excelente.

<https://www2.stat.duke.edu/courses/Spring13/sta102.001/Lec/Lec21.pdf>





Así el modelo propuesto es un modelo regular. El modelo cuenta con buena especificidad pero la sensibilidad es muy baja.

Evaluación de los supuestos

Es el test de Ramsey (RESET) de especificación se realizó para comprobar que no se omitió ninguna variable que mejore significativamente el ajuste. El valor de $p=0.5313$, significa que en el modelo no se omitió variable que ajustara mejor el modelo.

Se analizó multicolinealidad e inflación de la varianza, los indicadores fueron menor a 10, por lo que se interpreta que no hay problema de multicolinealidad.

```
. ovtest
```

```
Ramsey RESET test using powers of the fitted values of fracvsexit
```

```
Ho: model has no omitted variables
```

```
F(3, 1424) = 0.73
```

```
Prob > F = 0.5313
```

```
. vif
```

Variable	VIF	1/VIF
gluco4cat		
1	1.16	0.864279
2	1.15	0.871195
3	1.30	0.771478
imc_cat		
1	1.11	0.899730
3	1.12	0.893689
sexo	1.03	0.970597
edad3cat		
2	1.18	0.850223
3	1.10	0.908552
derechoh	1.07	0.932738
Mean VIF	1.13	

Tambien se evaluó el supuesto de homocedasticidad, la probabilidad <0.05 por lo tanto se rechaza la hipotesis nula y existe heterocedasticidad tipo white.

```
. imtest, white
```

```
White's test for Ho: homoskedasticity  
against Ha: unrestricted heteroskedasticity  
  
chi2(40) = 114.12  
Prob > chi2 = 0.0000
```

Cameron & Trivedi's decomposition of IM-test

Source	chi2	df	p
Heteroskedasticity	114.12	40	0.0000
Skewness	739.21	9	0.0000
Kurtosis	346.83	1	0.0000
Total	1200.16	50	0.0000

Por último se evalua el supuesto de normalidad, el modelo no se distribuye de manera normal

```
. predict rest1, residual  
(174 missing values generated)
```

```
. sktest rest1
```

Skewness/Kurtosis tests for Normality

Variable	Obs	Pr(Skewness)	Pr(Kurtosis)	adj chi2(2)	joint Prob>chi2
rest1	1.4e+03	0.0000	0.0000	.	0.0000

Anexo 3. Cuadro con artículos que han estudiado la asociación entre DM y su control y el resultado de tratamiento

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
<p>The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review Meghan A Baker, Anthony D Harries, Christie Y Jeon and cols.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Búsquedas en PubMed, EMBASE, y los índices regionales de la Organización Mundial de la Salud desde 1 enero de 1980 hasta 31 diciembre, 2010</p>	<p>Se incluyeron 33 estudios de los cuales se obtuvo información sobre: La conversión del cultivo en dos o tres meses, resultado combinado de fracaso y muerte, muerte, muerte ajustada por edad y otros factores de confusión potenciales, recaída y recurrencia de tuberculosis resistente a los</p>	<p>Conversión de cultivo de esputo en dos o tres meses: Heterogeneidad significativa de las estimaciones del efecto entre 9 estudios que evaluaron el riesgo de que el cultivo de esputo siga positivo después de dos a tres meses de la terapia contra TB al comparar pacientes con y sin DM. El riesgo relativo se situó entre 0.79 y 3.25 y entre el estudio de variación representaron el 58% del total de los estudios. Tres estudios que informaron RR de <1 por el riesgo de esputo positividad del cultivo en dos o tres meses, <i>Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ et al.</i> informaron una diferencia significativa en la conversión del cultivo de esputo a los seis meses (OR sin ajustar 2.69 (IC del 95%, 1.1 a 7.14), RM ajustado 7.65 (IC 95%, 1,89 a 30.95) , mientras que <i>Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE et al.</i> encontraron una tendencia hacia un mayor tiempo para la conversión del cultivo de esputo entre los pacientes con diabetes ($P = 0,09$). Ninguno de los estudios indica explícitamente que la DM fue diagnosticada antes de la TB. Ninguno de estos estudios. Fracaso y muerte El RR combinado de los resultados, el fracaso y la combinación de muerte, entre 12 estudios que se incluyeron en esta revisión sistemática los resultados fueron de 1.69 (IC del 95% 1.36^a 2.12) Entre el estudio de variación representó el 19% de la varianza total, no fue significativa ($p=0.49$).</p>

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
			fármacos	<p>Muerte</p> <p>23 estudios compararon el riesgo de muerte durante el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con DM y sin DM, se encontró heterogeneidad moderada de las estimaciones del efecto con la varianza de estudio que representa el 46% de la varianza total. El RR combinado a partir del análisis de efectos aleatorios fue de 1.89 (IC 95% 1.52 a 2.36).</p> <p>Recaída</p> <p>Entre cinco estudios evaluaron el riesgo de recaídas de tuberculosis, los efectos aleatorios agruparon RR fue de 3.89 (IC del 95% 2.43 a 6.23) para la recaída después de curación de la tuberculosis o finalización del tratamiento en los pacientes con DM en comparación con los pacientes sin DM. No hubo pruebas de heterogeneidad entre los estudios que evaluaron este estudio.</p> <p>Enfermedad recurrente resistente a los medicamentos</p> <p>Los efectos aleatorios del OR agrupado fue de 1.24 (IC del 95% 0.72 a 2.16) para los cuatro estudios que evaluaron las probabilidades de desarrollar TB recurrente por resistencia a los medicamentos. Los estudios no fueron heterogéneos, como varianza de estudio representaron el 6% de la variación total entre los estudios incluidos en este análisis.</p> <p>En esta revisión sistemática se determinó que los efectos de la DM en los resultados de tratamiento son el resultado combinado de fracaso y muerte, la muerte, y la recaída. En particular destacan la estimación del efecto combinado</p>

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
				de la muerte entre los estudios que se ajustaron por edad y otros factores de confusión que pueden ser superiores a la estimación del efecto combinado entre los estudios no ajustados. Estos resultados están subestimados debido a la pérdida durante el seguimiento. Por último es importante mencionar que no sólo los pacientes con DM que reciben terapia de TB están en riesgo de presentar malos resultados, y que es importante que en estudios futuros se controlen factores de confusión (edad y VIH) ya que pueden subestimar el impacto negativo de DM en pacientes con TB.
Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes María Eugenia Jiménez-Corona, Luis Pablo Cruz-Hervert, (...), and Alfredo Ponce-de-León	Cohorte prospectivo	Orizaba, Veracruz, México, periodo de 1995-2010	1262 pacientes con TB pulmonar	La prevalencia de la enfermedad entre los 1262 pacientes con TB pulmonar (TBP) fue 29.63% (n = 374). Los pacientes con DM y la TBP tuvieron manifestaciones clínicas más graves (cavidades de cualquier tamaño en la radiografía de tórax, OR ajustado (ORa) IC 95%: 1.80 (1.35 a 2.41), conversión del esputo retardada (ORa 1.51; IC 95%: 1.09 a 2.10), mayor probabilidad de fracaso del tratamiento (ORa IC95%: 2.93; 1.18 a 7.23), recurrencia (HR ajustada (HRa) IC95%: 1,76; 1,11 a la 2.79) y la recaída (HRa IC del 95%: 1,83; 1,04 a 3.23) . La mayor parte de los segundos episodios entre los pacientes con DM fueron causadas por las bacterias con el mismo genotipo, pero en 5/26 casos (19,23%), la reinfección con una cepa diferente ocurrió. Aunque los datos indican que los pacientes con TB y DM son probablemente más propensos a experimentar resultados negativos, siguen siendo cuestiones sin resolver debido a las limitaciones metodológicas de los estudios anteriores. Además, la frecuencia de las recaídas y reinfecciones es

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
				desconocida
<p>Glycemic Control and Radiographic Manifestations of Tuberculosis in Diabetic Patients Chen-Yuan Chiang, Jen-Jyh Lee, (...), and Kuan-Jen Bai</p>		<p>El estudio se realizó en tres hospitales de tercer nivel ubicados al norte, este y sur de Taiwán, periodo 2005-2010</p>	<p>Se identificaron un total de 797 pacientes con tuberculosis pulmonar cultivo positivo con probables DM y se seleccionaron 797 pacientes con tuberculosis con cultivo positivo sin DM. De los 797 pacientes con sospecha de DM, 717 fueron confirmados tener DM.</p>	<p>El control glucémico significativamente influenciado manifestaciones radiográficas de la tuberculosis pulmonar en pacientes con DM. 1209 pacientes de cultivo positivo de tuberculosis pulmonar (581 y 628 con DM sin DM) se inscribieron. En comparación con los no diabéticos, pacientes con tuberculosis con DM fueron significativamente más propensos a tener la opacidad sobre los campos pulmonares inferiores, extensas lesiones del parénquima, cualquier cavidad, múltiples cavidades y cavidades grandes (> 3 cm). El riesgo relativo de opacidades campo inferior del pulmón (IC del 95%: 0,46 a 1,42) 0,80 para las personas con DM con A1C <7%, 2,32 (IC del 95%: 1,36 - 3,98) de A1C del 7% -9%, y 1,62 (95% CI 1,12-2,36) para A1C> 9%; y la de cualquier cavidad sobre ninguna cavidad era (IC 95% 0,46 a 1,62) 0,87 para los pacientes con DM con A1C <7%, 1,84 (IC del 95% 1,20 a 2,84) para A1C 7% -9%, y 3,71 (95% CI 2,64-5,22) para A1C> 9%, en relación con los pacientes sin DM.</p>

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
Effect of type II diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis. Viswanathan AA1, Gawde NC2.	Observacional prospectivo	Sitio de estudio Cuddalore, Tamil Nadu, India	Participantes 584 pacientes mayores de 30 años periodo del 1 de noviembre de 2011 al 31 mayo de 2012. 50 de los 233 pacientes diabéticos eran conocidos. Participantes restantes 183 fueron seleccionados para la DM con la prueba de SOG. De estos 183 pacientes, 120 tenían niveles normales de glucosa, 24 mostraron	El análisis bivariado (sin ajustar) mostró tasas de éxito del tratamiento similares en los dos grupos. Sin embargo, la OR ajustadas para el éxito del tratamiento entre los pacientes diabéticos con tuberculosis fueron significativamente más bajas (ORa 0.191; IC95%: 0.04-0.90) que en los pacientes con sólo tuberculosis pulmonar y frotis positivo (OR 0.09; IC95% 0.013-0.761), Se encontró que la diabetes sea predictor de positividad del esputo al final del tratamiento. La diabetes aumenta el riesgo de pobres resultados del tratamiento entre los pacientes con tuberculosis pulmonar. El estudio destaca la necesidad de la detección de pacientes con tuberculosis para la diabetes. Existe la necesidad de ver el efecto del control de la glucemia en los resultados del tratamiento entre los diabéticos.

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
			<p>intolerancia a la glucosa y 39 resultaron ser diabético. Los pacientes con intolerancia a la glucosa fueron excluidos del estudio. El grupo de comparación incluyó 120 que tenían niveles normales de glucosa en la SOG. Los pacientes fueron tomados de los registros del Programa Nacional de Control de TB.</p>	

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
<p>Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients in South-Eastern Amahra Region, Ethiopia. Workneh MH, Bjune G, Yimer SA</p>	<p>Cohorte prospectivo</p>	<p>El estudio se realizó en parte sudoriental de la región de Amhara, Etiopía. Sudoriental .</p>	<p>En 44 centros de salud seleccionados al azar (HFS) en el área de estudio. La población del estudio incluyó a todos los pacientes con TB recién diagnosticados mayores de 15 años en adelante que fueron consecutivamente registrada para el tratamiento en el tratamiento breve bajo observación directa (DOTS) unidades. El</p>	<p>Fuera de 1314 pacientes con tuberculosis incluidos en el estudio, 109 (8,3%) tenían DM coexistentes. TBDM comorbilidad [razón de riesgo ajustada (AHR) 3,96; 95% intervalo de confianza (IC) (1,76-8,89)], y la coinfección TB con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [AHR 2,59; IC del 95% (1,21-5,59)] se asocia con aumento de la muerte. Pacientes TBDM y TBNDM no mostraron diferencias significativas en los síntomas clínicos al inicio del estudio y durante el período de tratamiento anti-TB. Sin embargo, al 2 de meses de tratamiento, los pacientes fueron más TBDM sintomática en comparación con pacientes en el grupo TBNDM. El estudio mostró que la diabetes se asocia con aumento de la muerte durante el tratamiento de la tuberculosis. DM tiene ninguna asociación con la presentación clínica de la tuberculosis excepto al final del tratamiento de la fase intensiva. La detección de rutina de los pacientes con tuberculosis para DM se recomienda para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con comorbilidad TBDM temprano.</p>

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
			estudio se realizó entre septiembre de 2013 hasta marzo de 2015.	
Sputum smear conversion and treatment outcomes for tuberculosis patients with and without diabetes in Fiji. Prasad , Gounder, Varman, Viney K.	Estudio descriptivo, retrospectivo de los datos recogidos de manera sistemática desde el registro de tuberculo	El estudio se realizó en Fiji.	La población del estudio consistió en 577 pacientes con tuberculosis registrados con el Programa Nacional de Tuberculosis de Fiji (PNT) durante un período de 3 años a 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012. La	De 577 pacientes con tuberculosis identificados, información sobre DM estaba disponible para 567 (98%), de los cuales 68 (12%) tenían DM. Estado de frotis a los 2 meses estaba disponible para 254 (82%) pacientes con tuberculosis pulmonar de esputo con baciloscopía positiva. La tasa de conversión de esputo (de positivo a negativo) fue equivalente en los pacientes con tuberculosis con y sin DM (78% vs. 80%, $P = 0.66$). Contra tuberculosis información de los resultados del tratamiento estaba disponible para 462 pacientes; la diferencia en el resultado comparando pacientes tratados con éxito con aquellos tratados sin éxito no fue estadísticamente significativa (91% de los pacientes con tuberculosis con DM vs 84% en los pacientes con tuberculosis sin DM, $P = 0,06$). DM es común entre los pacientes con tuberculosis en Fiji. Las tasas de conversión de esputo no fueron diferentes en los pacientes con tuberculosis con y sin DM; No se observó ninguna diferencia en el éxito del tratamiento entre los dos grupos.

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
	sis y en pacientes carpetas.		población de estudio comprendió 94% de todos los casos de tuberculosis notificados durante el período de estudio.	
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378948/#!po=9.61538 The Influence of Diabetes, Glycemic Control, and Diabetes-Related Comorbidities on Pulmonary Tuberculosis	Transversal	Tres hospitales docentes ubicados en cada uno de los países del norte, este y sur de Taiwán. Un a lista de todos los	Se investigaron los pacientes con tuberculosis pulmonar positivos para cultivo notificados a las autoridades sanitarias en tres hospitales de Taiwán entre 2005-2010	. El control glucémico se evaluó mediante hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C) y los pacientes diabéticos se clasificaron en 3 grupos: HbA1C <7%, HbA1C 7-9%, HbA1C > 9%. Se inscribieron 1,473 (705 con DM y 768 sin DM) pacientes. De los 705 pacientes diabéticos, 82 (11.6%) tenían pretratamiento HbA1C <7%, 152 (21.6%) 7% -9%, 276 (39.2%) > 9% y 195 (27.7%) no tenían información de HbA1C. Las proporciones de pacientes con cualquier síntoma, tos, hemoptisis, cansancio y pérdida de peso fueron más altos en pacientes diabéticos con HbA1C > 9%. En el análisis multivariado ajustado por edad, sexo, tabaquismo y resistencia a fármacos, los pacientes diabéticos con HbA1C > 9% (adjOR 3.55, IC 95% 2.40-5.25) y HbA1C 7-9% (adjOR 1.62, IC 95% 1.07-2.44) fueron significativamente más propensos a ser frotis positivos en comparación con los pacientes no diabéticos, pero no aquellos con HbA1C <7% (adjOR 1.16, IC 95% 0.70-1.92). La influencia de la DM en el resultado del tratamiento de la TB no se relacionó de forma proporcional con la HbA1C, sino que se mediatizó principalmente a través de las comorbilidades relacionadas con la diabetes. Los pacientes con comorbilidades relacionadas con la diabetes tenían un mayor riesgo de resultado desfavorable (adjOR 3.38, IC 95% 2.19 a 5.22, p <0.001) y

Nombre y autores del estudio	Diseño del estudio	Sitio de estudio	Participantes	Principales resultados y comentarios
Chen Yuan Chiang, Kuan Jen Bai, [...], and Ming-Chih Yu		pacientes con TB notificados a las autoridades de salud de 2005-2010 que fueron manejados por estos tres hospitales se obtuvo del registro nacional de TB en Taiwán CDC.		<p>mortalidad a un año (adjOR 2.80, IC 95% 1.89-4.16). Sin embargo, la diabetes no se asoció con la amplificación de la resistencia a la isoniacida ($p = 0,363$) ni a la rifampicina ($p = 0,344$). pero principalmente mediado a través de comorbilidades relacionadas con la diabetes. Los pacientes con comorbilidades relacionadas con la diabetes tenían un mayor riesgo de resultado desfavorable (adjOR 3.38, IC 95% 2.19 a 5.22, $p < 0.001$) y mortalidad a un año (adjOR 2.80, IC 95% 1.89-4.16). Sin embargo, la diabetes no se asoció con la amplificación de la resistencia a la isoniacida ($p = 0,363$) ni a la rifampicina ($p = 0,344$). pero principalmente mediado a través de comorbilidades relacionadas con la diabetes. Los pacientes con comorbilidades relacionadas con la diabetes tenían un mayor riesgo de resultado desfavorable (adjOR 3.38, IC 95% 2.19 a 5.22, $p < 0.001$) y mortalidad a un año (adjOR 2.80, IC 95% 1.89-4.16). Sin embargo, la diabetes no se asoció con la amplificación de la resistencia a la isoniacida ($p = 0,363$) ni a la rifampicina ($p = 0,344$).</p> <p>Conclusiones / Importancia</p> <p>Un control glucémico deficiente se asocia con un resultado deficiente del tratamiento de la TB y un mejor control de la glucemia puede reducir la influencia de la diabetes en la TB.</p>

Referencias bibliográficas

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2014
2014; Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/.
2. WHO. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012.
. Geneva 2014.
3. Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;106(2):191-9. Epub 2014/08/02.
4. R M. Richard Morton's Phthisiologia. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1998;91:551-2.
5. ROOT HF. The Association of Diabetes and Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1934;210(3):127-47.
6. Dillon ES, Boucot KR, Cooper DA, Meier P, Richardson R. A survey of tuberculosis among diabetics. *Diabetes*. 1952;1(4):283-9. Epub 1952/07/01.
7. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(11):e0187967. Epub 2017/11/22.
8. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC medicine*. 2011;9:81. Epub 2011/07/05.
9. Jorgensen ME, Faurholt-Jepsen D. Is there an effect of glucose lowering treatment on incidence and prognosis of tuberculosis? A systematic review. *Current diabetes reports*. 2014;14(7):505. Epub 2014/05/09.
10. Park SW, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC, et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012;31(7):1305-10. Epub 2011/11/02.
11. K VN, Duraisamy K, Balakrishnan S, M S, S JS, Sagili KD, et al. Outcome of tuberculosis treatment in patients with diabetes mellitus treated in the revised national tuberculosis control programme in Malappuram District, Kerala, India. *PloS one*. 2013;8(10):e76275. Epub 2013/10/25.
12. Mi F, Tan S, Liang L, Harries AD, Hinderaker SG, Lin Y, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2013;18(11):1379-85. Epub 2013/10/12.
13. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012. .
14. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
15. WHO/PAHO. Control de la tuberculosis en grandes ciudades de Latinoamérica y el Caribe. Lecciones aprendidas. In: PAHO, editor. Washington DC: WHO; 2017.
16. Casos nuevos de Tuberculosis respiratoria (A15-A16) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos 2016 [database on the Internet]. 2016. Available from: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2016/casos/grupo/019.pdf>.

17. DGE. Incidencia de casos nuevos de enfermedad por grupos de edad Estados Unidos Mexicanos 2016. Población General. In: Epidemiología DGd, editor. 2016.
18. Fox GJ, Menzies D. Epidemiology of tuberculosis immunology. *Advances in experimental medicine and biology*. 2013;783:1-32. Epub 2013/03/08.
19. Rieder HL. The dynamics of tuberculosis epidemiology. *The Indian journal of tuberculosis*. 2014;61(1):19-29. Epub 2014/03/20.
20. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No.312. OMS; 2012. [Consultado 2015 diciembre]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
21. International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Update 2012. 5th edición. [Consultado 2015 diciembre]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
22. Secretaria de salud. Boletín diabetes tipo 2 cierre 2014. Disponible: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dt2_cierre_2014.pdf. Consultado: diciembre 2015.
23. INEGI. Causas de defunción. Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad 2013. Disponible <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=23587>. Consultado: diciembre 2015.
24. Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lonroth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(11):1436-44, i. Epub 2011/09/10.
25. Disease IUATaL. The Looming Co-epidemic of TB-Diabetes. The Union. 2015.
26. PAHO/OMS. MISIÓN DE EVALUACIÓN EXTERNA DEL PROGRAMA DE CONTROL DE TUBERCULOSIS DE MÉXICO. In: México CSdSd, editor. México 2013.
27. Delgado-Sanchez G, Garcia-Garcia L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, et al. Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. *PloS one*. 2015;10(6):e0129312. Epub 2015/06/16.
28. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez 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. Epub 2012/12/20.
29. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502252_eng.pdf
WHOtIUATaLDCffcacotadAf. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes.
30. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *American journal of epidemiology*. 2008;167(12):1486-94. Epub 2008/04/11.
31. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(4):428-35. Epub 2007/07/20.
32. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *European journal of immunology*. 2014;44(3):617-26. Epub 2014/01/23.
33. Restrepo BI. Diabetes and Tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2016;4(6). Epub 2017/01/14.

34. Rodríguez-Rodríguez S, Ruy-Díaz-Reynoso SJA, Vázquez-López R. Tuberculosis concomitant with diabetes. *Revista Médica Del Hospital General De México*. 2015;78(4):183-7.
35. Sullivan T, Ben Amor Y. The co-management of tuberculosis and diabetes: challenges and opportunities in the developing world. *PLoS medicine*. 2012;9(7):e1001269. Epub 2012/08/23.
36. INEGI. México en cifras. 2018 [cited 2018]; Available from: <http://www.beta.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/?ag=30#tabMCCollapse-Indicadores>.
37. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2012;35 Suppl 1:S64-71. Epub 2012/01/04.
38. Yoon YS, Jung JW, Jeon EJ, Seo H, Ryu YJ, Yim JJ, et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective study. *Thorax*. 2017;72(3):263-70. Epub 2016/08/25.
39. 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. *Iranian journal of medical sciences*. 2017;42(2):144-51. Epub 2017/04/01.
40. 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. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2014;13(1):123. Epub 2015/01/01.
41. Horne DJ, Hubbard R, Narita M, Exarchos A, Park DR, Goss CH. Factors associated with mortality in patients with tuberculosis. *BMC infectious diseases*. 2010;10:258. Epub 2010/08/31.
42. Zerbini E, Greco A, Estrada S, Cisneros M, Colombo C, Beltrame S, et al. Risk factors associated with tuberculosis mortality in adults in six provinces of Argentina. *Medicina*. 2017;77(4):267-73. Epub 2017/08/22. Factores de riesgo asociados con la mortalidad por tuberculosis en adultos de seis provincias de Argentina.
43. Kim HJ, Lee CH, Shin S, Lee JH, Kim YW, Chung HS, et al. The impact of nutritional deficit on mortality of in-patients with pulmonary tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(1):79-85. Epub 2009/12/17.
44. Low S, Ang LW, Cutter J, James L, Chee CB, Wang YT, et al. Mortality among tuberculosis patients on treatment in Singapore. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(3):328-34. Epub 2009/03/12.
45. Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(1):33-41. Epub 2011/01/11.
46. Antoine D, French CE, Jones J, Watson JM. Tuberculosis treatment outcome monitoring in England, Wales and Northern Ireland for cases reported in 2001. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;61(4):302-7. Epub 2007/03/21.
47. Balasubramanian R, Garg R, Santha T, Gopi PG, Subramani R, Chandrasekaran V, et al. Gender disparities in tuberculosis: report from a rural DOTS programme in south India. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(3):323-32. Epub 2004/05/14.
48. Kwon YS, Kim YH, Song JU, Jeon K, Song J, Ryu YJ, et al. Risk factors for death during pulmonary tuberculosis treatment in Korea: a multicenter retrospective cohort study. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(9):1226-31. Epub 2014/09/24.
49. Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyiska E, Koleva A, et al. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria, 2009-2010. *International journal of mycobacteriology*. 2015;4(2):131-7. Epub 2016/03/15.

50. Van Lettow M, Kumwenda JJ, Harries AD, Whalen CC, Taha TE, Kumwenda N, et al. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(2):211-7. Epub 2004/05/14.
51. Lonroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *International journal of epidemiology*. 2010;39(1):149-55. Epub 2009/10/13.
52. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PloS one*. 2015;10(3):e0121698. Epub 2015/03/31.
53. Marks SM, Magee E, Robison V. Patients diagnosed with tuberculosis at death or who died during therapy: association with the human immunodeficiency virus. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(4):465-70. Epub 2011/03/15.
54. Villa L, Trompa IM, Montes FN, Gomez JG, Restrepo CA. [Analysis of mortality caused by tuberculosis in Medellin, Colombia, 2012]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2014;34(3):425-32. Epub 2014/12/17. Analisis de la mortalidad por tuberculosis en Medellin, 2012.
55. Hannah HA, Miramontes R, Gandhi NR. Sociodemographic and Clinical Risk Factors Associated With Tuberculosis Mortality in the United States, 2009-2013. *Public health reports*. 2017;132(3):366-75. Epub 2017/04/11.
56. Mard S, Nielsen FE. Single living predicts a higher mortality in both women and men with chronic heart failure. *Danish medical journal*. 2016;63(9). Epub 2016/09/03.
57. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(15):5797-801. Epub 2013/03/27.
58. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni VDV, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espirito Santo, Brazil. *Revista de saude publica*. 2017;51(0):41. Epub 2017/05/11.
59. Yen YF, Yen MY, Shih HC, Deng CY. Risk factors for unfavorable outcome of pulmonary tuberculosis in adults in Taipei, Taiwan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012;106(5):303-8. Epub 2012/03/06.
60. Franke MF, Appleton SC, Bayona J, Arteaga F, Palacios E, Llaro K, et al. Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(12):1844-51. Epub 2008/05/09.
61. Lee PH, Fu H, Lai TC, Chiang CY, Chan CC, Lin HH. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *PLoS medicine*. 2016;13(8):e1002072. Epub 2016/08/10.
62. Shewade HD, Jeyashree K, Mahajan P, Shah AN, Kirubakaran R, Rao R, et al. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: A systematic review. *PloS one*. 2017;12(10):e0186697. Epub 2017/10/24.
63. Cucchiarra A. *Applied Logistic Regression* 2012. 358-9 p.