



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTÓLOGICAS Y DE LA SALUD

**Título: “Tolerabilidad y efectos adversos del tratamiento de tuberculosis latente en
pacientes con DM2”**

Tesis

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

KARLA MARÍA TAMEZ TORRES

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño. INCMNSZ

Comité tutor:

Dr. José Sifuentes Osornio. INCMNSZ
Dra. María de Lourdes García García. INSP
Dr. Pedro Torres González. INCMNSZ
Dra. Judith Miriam Bobadilla del Valle. INCMNSZ

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 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.

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
Marco teórico	5
Planteamiento del Problema	11
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivos	12
Metodología	12
Análisis estadístico	17
Ética y financiamiento	18
Resultados	19
Tablas y figuras	25
Discusión	34
Conclusiones	38
Bibliografía	39

Resumen

Introducción. La asociación entre diabetes mellitus (DM) y tuberculosis activa (TBA) ha sido demostrada en varios estudios y se estima que la DM aumenta 3 veces el riesgo de TBA y se asocia a peores desenlaces de la enfermedad y del tratamiento. Hasta 90% de las infecciones por Mtb podrían evitar que progresen a TBA con tratamiento para tuberculosis latente (TBL). Hasta la fecha no se ha recomendado en las Guías de Tratamiento de la OMS el inicio de tratamiento de TBL en pacientes con DM.

Objetivos: Evaluar la toxicidad del tratamiento con isoniacida (INH) o rifampicina (RIF) en personas con DM y TBL.

Métodos. Ensayo clínico sorteado, no cegado. Se compararon 6 meses de INH con 3 meses de RIF. Se midieron exámenes generales basales, a los días 15, 30, 60, 90 (grupo de RIF), 120 y 180 (grupo de INH).

Resultados. Se incluyeron 131 sujetos, 68 en el grupo de INH, 63 en el de RIF. Se analizaron 67 y 60 sujetos, respectivamente. El grupo de INH tenía una talla menor (156cm vs 163cm, $p=0.006$), un mayor tiempo de evolución de la DM (13 vs 10 años, $p=0.045$) y de nefropatía (7 vs 4 años, $p=0.049$). La retinopatía fue más frecuente en el grupo de INH (28 vs 9.5%, $p=0.007$). La mediana de cambio (resta) entre el resultado basal y el 2do y 3er mes de tratamiento fue diferente en ALT (+2.6U/L en INH vs -2.5U/L en RIF, $p<0.001$ en el 2do mes, +6.6U/L vs -2.3U/L, $p<0.001$ en el 3er mes), AST (+5U/L vs -1U/L, $p<0.001$ y +6U/L vs -3U/L, $p<0.001$), Bilirrubina total (-0.02mg/dl vs -0.11mg/dl, $p<0.001$ y -0.01mg/dl vs -0.15mg/dl, $p<0.001$).

Se observaron 106 eventos adversos (EA) grado 1 o 2 relacionados con el medicamento en los 127 sujetos analizados, 52/67 (77.6%) en el grupo de INH y 54/60 (90%) en el grupo de RIF, con una $p=0.061$. Hubo 7 EA grado 3 relacionados, 6 (8.9%) en el grupo de INH y 1 (1.6) en el grupo de RIF, $p=0.072$. Todos los casos de elevaciones grado 2 o 3 de transaminasas se presentaron en el grupo de INH (8/67 vs 0, $p=0.006$). Hubo 30 suspensiones definitivas, 5 (3.9%) por EA grado 1, 18 (14.1%) por EA grado 2 y 7 (5.5%) por EA grado 3. Las suspensiones por EA grado 2 fueron más frecuentes en el grupo de RIF (13/60, 21.6% vs 5/67, 7.4%; $p=0.022$) y la mayoría era de tipo intolerancia gastrointestinal. En el análisis multivariado ajustado para sexo y grupo de tratamiento, la edad (HR 0.91, IC95% 0.86-0.97; $p=0.005$), disminución de agudeza visual (HR 3.01, IC95% 1.47-6.14; $p=0.002$), escala de Charlson (HR 2.49, IC95% 1.40-4.44; $p=0.002$), los niveles basales de hemoglobina (HR 0.077, IC95% 0.65-0.92; $p=0.004$) y la suspensión temporal (HR 4.17, IC95% 1.93-9.01; $p<0.001$) fueron factores asociados a la suspensión definitiva. El 76% de los sujetos del grupo de INH y el 70% del grupo de RIF terminaron el tratamiento ($p=0.785$).

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren que el algoritmo de manejo de la tuberculosis latente en personas que viven con DM en una población de alta incidencia de tuberculosis y de diabetes se debería iniciar el manejo con rifampicina, pues hasta un 70% de los sujetos culminarán el esquema de manera exitosa, dejando para los pacientes que presenten intolerancia gastrointestinal, la opción de dar tratamiento con isoniacida.

Abstract

Background. The association between diabetes mellitus (DM) and tuberculosis (TB) has been shown in several studies and DM is estimated to increase the risk of TB up to 3 times, and it is associated with worse outcomes. Up to 90% of Mtb infections can be avoided to progress to disease with preventive therapy of latent tuberculosis infection (LTBI). To this date, WHO Treatment Guidelines do not recommend treatment of LTBI in patients with DM.

Objectives: To assess toxicity of LTBI treatment with INH (isoniazid) or RIF (rifampicin) in people living with DM.

Methods. Unblinded randomized clinical trial. Therapy with 6 months of INH was compared with 3 months of RIF. Clinical and paraclinical evaluations were made at days 15, 30, 60, 90 (RIF group), 120 y 180 (INH group).

Resultados. We included 131 subjects, 68 were randomized to the INH group and 63 to the RIF group. Of these, 127 subjects were included in the analysis, 67 of the INH group, and 60 of the RIF group. Subjects in the INH group were shorter in height (156cm vs 163cm, $p=0.006$), and had a longer time since diagnosis of DM and nephropathy (13 vs 10 years $p=0.045$ and 7 vs 4 years $p=0.049$, respectively). Retinopathy was more frequent in the INH group (28 vs 9.5%, $p=0.007$). Median in change (arithmetic subtraction) of laboratory parameters between baseline and 2nd and 3rd month of treatment was different for ALT (+2.6U/L in the INH group vs -2.5U/L in the RIF group, $p<0.001$ at 2nd month; and +6.6U/L vs -2.3U/L, $p<0.001$ at 3rd month), AST (+5U/L vs -1U/L, $p<0.001$; and -0.01mg/dl vs -0.15mg/dl, $p<0.001$, respectively).

Adverse events (AEs) grade 1 or 2 were reported in 106 of 127 subjects, 52/67 (77.6%) in the INH group, and 54/60 (90%) in the RIF group, $p=0.061$. There were 7 grade 3 AEs related to therapy, 6 (8.9%) in INH group and 1 (1.6) in RIF group, $p=0.072$. All cases of grade 2 or 3 liver enzymes increases were seen in the INH group (8/67 vs 0, $p=0.006$) and were asymptomatic. Thirty subjects stopped treatment during the study, 5 (3.9%) due to a grade 1 AE, 18 (14.1%) due to a grade 2 AE and 7 (5.5%) to a grade 3 AE. Treatment stops were more frequently due to a grade 2 AE in the RIF group (13/60, 21.6% vs 5/67, 7.4%; $p=0.022$) and most of them were gastrointestinal intolerance. In the multivariate analysis, adjusted for sex and treatment group, factor independently associated with treatment stop were age (HR 0.91, 95%CI 0.86-0.97; $p=0.005$), poor visual acuity (HR 3.01, 95%CI 1.47-6.14; $p=0.002$), Charlson score (HR 2.49, 95%CI 1.40-4.44; $p=0.002$), baseline hemoglobin levels (HR 0.077, 95%CI 0.65-0.92; $p=0.004$) and temporary treatment stops (HR 4.17, 95%CI 1.93-9.01; $p<0.001$). Seventy-five percent of subjects in the INH group, and 70% the RIF group finished treatment successfully ($p=0.785$).

Conclusions. Our results suggest that the algorithm of LTBI treatment in people living with DM in a high TB and DM incidence country should start with RIF as the first choice, for up to 70% of subjects will successfully finish treatment; leaving INH as a second choice for patients with gastrointestinal intolerance.

1. MARCO TEÓRICO

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. Durante 2016, un total de 10.4 millones de personas fueron diagnosticadas con esta enfermedad, y 1.3 millones de muertes se relacionaron con esta infección. Sin embargo, sólo el 5-15% de las personas infectadas por *M. tuberculosis* desarrollará la enfermedad activa.¹

Por otra parte la carga global de la diabetes mellitus (DM) está incrementando. La prevalencia actual es de 285 millones de casos y se calcula alcanzará los 438 millones de casos para 2030. El 70% de los adultos con DM 2 habitan en países en desarrollo y son también los que presentan la mayor carga de tuberculosis (TB).¹

La asociación entre DM 2 y TB ha sido demostrada en varios estudios de cohorte y de casos-controles. Un meta-análisis de estudios de cohorte realizado en 2008 mostró que la DM incrementa el riesgo de tuberculosis (RR 3.11, 95% IC 2.27-4.26). El riesgo medido a través de los estudios de casos-controles ha sido muy heterogéneo, con ORs (por sus siglas en inglés *Odds Ratio*, Razón de Momios) que oscilan entre 1.16 y 7.83.² Estudios de cohorte más recientes, mejor diseñados y considerando un mayor número de factores de riesgo para el desarrollo de TB, han mostrado un incremento en el riesgo y el cual es proporcional a la severidad de la DM.³

Un estudio que analizó la presencia de DM en personas con TB latente (mediante la medición de interferon gamma con QUANTIFERON®), y la prevalencia de TB latente (TBL) en personas con DM, durante los años 2011 y 2012, encontró que, entre los 4958 adultos con edad de 20 años o más, hubo 793 con DM, 513 con TBL y 127 con ambos diagnósticos⁴. Las prevalencias, por medición de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y auto-reporte fueron: DM 11.4%, preDM 22.1%, TBL 5.9%. El aOR (OR ajustado) de TBL (tras ajuste para sexo, edad, tabaquismo, historia de TB activa, y antecedente haber nacido en el extranjero) fue de 1.9 (IC95% 1.15-3.14) en personas con DM, y 1.15 (IC95% 0.90-1.47) en personas con preDM. Los momios para desarrollar TBL aumentaron a mayores niveles de HbA1c, hasta >8.5%; a partir del cual, ya no hubo mayor aumento. Cabe destacar que la asociación entre TBL y DM fue mayor en obesos, vivieran o no con DM, y entre las personas con DM, la prevalencia fue mayor en los hispanos, asiáticos y los nacidos en el extranjero.

Algunos estudios han reportado que la fuerza de la asociación entre tuberculosis y DM se incrementa con la incidencia de tuberculosis en la población estudiada. De hecho, la incidencia de tuberculosis en el país de nacimiento es uno de los mayores predictores del riesgo para desarrollo de infección activa.⁵ En México se reportó un incremento de la asociación TB/DM del 176% entre el año 2003 y 2012.⁶

Por otra parte, los estudios de cohorte en poblaciones de baja incidencia de tuberculosis como Australia y Dinamarca han encontrado un incremento modesto de desarrollar la enfermedad activa en pacientes que padecen DM,⁷ cuestionando de esta forma el escrutinio sistemático de TBL en esta población.

Otro estudio de casos y controles realizado en la frontera en México determinó un riesgo relativo mayor para el desarrollo de TB en individuos hispanos con DM en comparación con caucásicos y afroamericanos (OR 2.95; 95% CI 2.61, 3.33 vs OR 1.31; 95% CI 1.19, 1.45 y OR 0.93; 95% IC 0.78, 1.09). En esa población de pacientes en los años 90's, se demostró que la DM triplicaba el riesgo de TB en hispanos aún tras ajustar el estado socioeconómico y el factor migratorio. El riesgo de TB atribuible a DM entre los hispanos de edad media fue de 25.2%, semejante al atribuido a infección por VIH (25.5%). Este riesgo se correlacionó con la gravedad de la DM. Además, de forma interesante, el riesgo de TB en relación con DM complicada o pobremente controlada fue mayor en hispanos que en otros grupos raciales/étnicos. Por lo tanto, el descontrol glucémico no explica de forma completa el riesgo para la TB en pacientes DM de diferentes grupos raciales.⁸

Un estudio reciente de una cohorte prospectiva realizado en el sureste mexicano encontró una alta frecuencia de DM en pacientes con TB pulmonar (29.6%), similar a lo reportado en otras regiones en población México-Americana.⁹

En el ámbito clínico la relación entre descontrol glucémico se ha demostrado también de forma consistente. Dos estudios han comparado la incidencia de TB activa entre pacientes con DM dependientes de insulina y no dependientes de insulina. El primero de estos fue una cohorte de 1,529 pacientes con DM en Chile, quienes fueron seguidos prospectivamente de 1959 a 1982, encontrando que la probabilidad a 10 años de desarrollar tuberculosis fue de 24% en diabéticos insulino-dependientes y 4.8% en aquellos que no utilizaban insulina¹⁰. Otro estudio prospectivo realizado en Tanzania con un seguimiento de 1 a 7 años, mostró que entre los pacientes con DM que usaban insulina, el 9% desarrolló TB comparado con 2.7% de los pacientes con DM que no utilizaban insulina¹¹.

En un estudio de cohorte prospectiva recientemente publicado, realizado en el sureste de México, demostró una prevalencia elevada de DM en pacientes con TB pulmonar (29.6%), además los pacientes con DM que tenían TB tuvieron manifestaciones clínicas más graves, negativización más tardía de baciloscopías, mayor probabilidad de falla al tratamiento, de recurrencia y de recaída.¹²

En México se han realizado cálculos asumiendo un RR de 3.0 y una prevalencia de DM de 6%. Con lo anterior se estimaría que la DM estaría implicada en 67% de los casos de TB activa, y representaría el 11% de los casos en la población mexicana⁷. En un estudio reciente se obtuvo una prevalencia de TBL en población mexicana con diagnóstico de DM de 51.3%, mediante la prueba de TST (prueba cutánea de tuberculina, por sus siglas en inglés *Tuberculin Skin Test*). Los factores de riesgo identificados para TBL fueron convivencia con una persona con TB activa, haber estado en prisión y niveles de HbA1c >7%.¹³

En los Estados Unidos en 2011,¹⁴ y en México en 2012,¹⁵ expertos tanto en el área de DM y de TB han intentado dirigir esfuerzos hacia la prevención de la co-epidemia. Sin embargo, aún no se encuentran disponibles recomendaciones específicas para el tratamiento de la TBL en pacientes con DM; ello podría disminuir el riesgo de enfermedad

activa en este grupo de pacientes. A este respecto y mediante la modificación de la NOM-006-SSA2-2013, se sugiere el inicio de tratamiento con isoniacida en los contactos (personas que viven con DM) de personas con TB pulmonar comprobada bacteriológicamente, y recomiendan tratar con isoniacida y piridoxina ¹⁵. Sin embargo, este documento no incluye una recomendación específica en relación con el tratamiento de TBL en los pacientes con DM por la falta de evidencia sobre su costo-beneficio, aun cuando reconoce la necesidad de medidas de control enfocadas a la fuerte asociación entre TB y DM.

Se ha demostrado una susceptibilidad genética a TB en personas que viven con DM. En una cohorte hispana de 2,500 pacientes que habitaban en la frontera de México/EUA con una tasa elevada de DM y TB, se encontró que cerca del 30% de los casos de TB eran atribuidos a DM. Con el objetivo de identificar la expresión de genes que predisponían a la tuberculosis, se siguieron 9 individuos (3 hombres y 6 mujeres), entre 32 y 74 años de edad, con mediana de edad de 57 años, desde el momento que se les encontró con glucosa en ayuno anormal (glucosa en ayuno 100-126 mg/dl) hasta el desarrollo de DM franca (glucosa en ayuno >126 mg/dl). Se determinó la tasa de expresión génica de 312 genes identificados como señal de transcripción en TB activa. Únicamente, 13 genes tuvieron un valor estadístico significativo ($p < 0.05$). Sólo dos genes HK2 y CD28+ mostraron una reducción significativa en los 9 participantes cuando desarrollaron DM. ¹⁶

Se ha demostrado en estudios experimentales *in vitro* que la hiperglucemia provoca varias alteraciones que predisponen al desarrollo de la infección por *M. tuberculosis*. En modelos de ratones diabéticos, infectados experimentalmente con *M. tuberculosis* se ha observado que éstos tienen cargas bacterianas mayores en comparación con ratones euglucémicos. De igual forma, los ratones diabéticos crónicos tienen una menor producción de interferón gama (IFN- γ) e interleucina-12 (IL-12), menor respuesta de las células T frente al antígeno de *M. tuberculosis* ESAT-6 que los ratones euglucémicos. ^{17,18} Otro estudio demostró que las personas con DM o prediabetes con infección latente por *M. tuberculosis* presentan niveles circulantes de citocinas tipo 1 (IFN- γ , IL-2, TNF- α) y 17 (IL-17F), así como de otras citocinas proinflamatorias, ya sea espontáneas o inducidas por *M. tuberculosis* ¹⁹. Se ha reportado además que los neutrófilos de las personas con DM tienen una quimiotaxis reducida y menor potencial bactericida que los controles no diabéticos ^{20,21}. Todo ello apoya fuertemente la hipótesis de que la DM directamente altera la inmunidad adaptativa e innata necesarias para contrarrestar la proliferación de *M. tuberculosis*.

Los eventos inmunológicos que relacionan de forma teórica y mediante modelos experimentales la DM con la TB, se resumen en la figura 1.

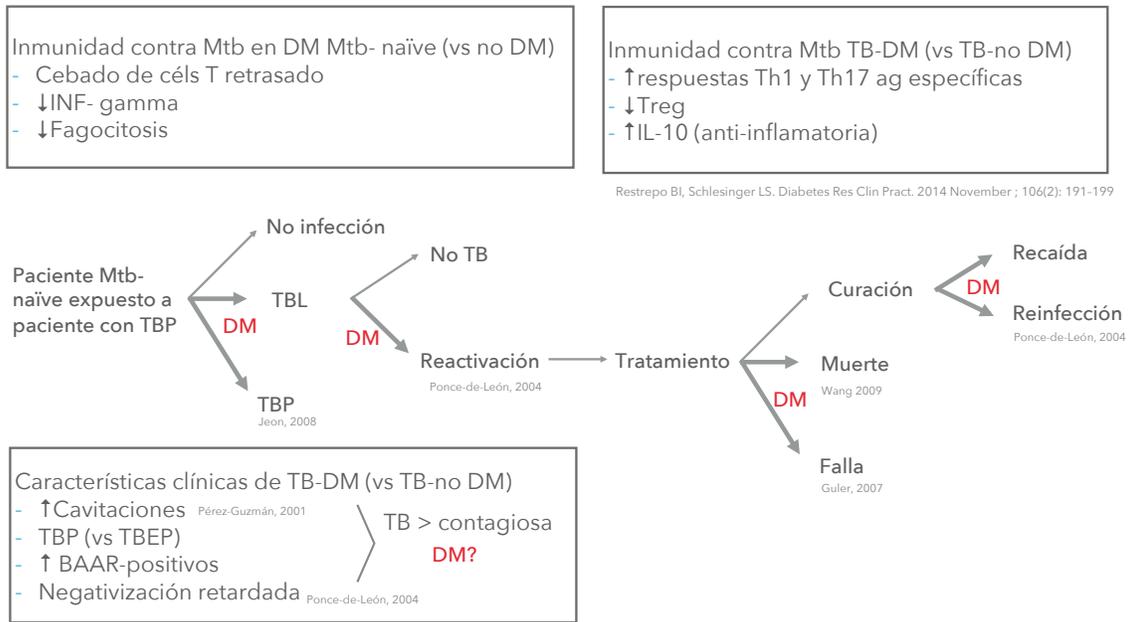


Fig. 1. Efectos inmunológicos de la diabetes mellitus sobre la tuberculosis.

Abreviaturas: Mtb *Mycobacterium tuberculosis*; DM Diabetes mellitus; INF interferón; TB tuberculosis; TBL Tuberculosis latente; TBP Tuberculosis pulmonar; TBEP Tuberculosis extrapulmonar; BAAR Bacilos ácido-alcohol resistentes. Adaptado de Restrepo BI, Schlesinger LS. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106(2): 191–199.²²

Tuberculosis latente.

La infección primaria por *M. tuberculosis* causa enfermedad en 5 a 10% de los individuos afectados. En los casos restantes, la respuesta inmune detiene el crecimiento de *M. tuberculosis*; sin embargo, el patógeno es completamente eliminado en 10% de las personas infectadas; mientras que en los casos restantes, la respuesta inmune únicamente logra contener la infección, ya que algunos bacilos evaden la respuesta inmune celular del hospedero y permanecen en estado no replicante (latente). En este estado, denominado TBL, el bacilo conserva su capacidad de replicación y causa enfermedad si ocurre alguna alteración significativa en el sistema inmunológico¹⁶. De aquellos individuos con infección latente solo 5-10% desarrollarán la enfermedad durante el curso de sus vidas; sin embargo, el riesgo aumenta de 5-15% por año en presencia de inmunosupresión. El entendimiento de los mecanismos que conducen a la infección latente y a la enfermedad ha progresado notablemente durante los últimos años, sin embargo, no es posible predecir, de entre los sujetos infectados, quiénes desarrollarán enfermedad. Se conocen algunos factores de riesgo que predisponen a la enfermedad, como son: la infección por el VIH, la DM, el uso prolongado de esteroides, el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral, el trasplante de órganos, entre otros. En todos

estos pacientes es fundamental realizar el escrutinio de la TBL con el propósito de administrar el tratamiento y disminuir el riesgo de enfermedad.

Las personas infectadas con *M. tuberculosis* pueden identificarse mediante la TST seis a ocho semanas después de la exposición. La TST es una intradermorreacción basada en la hipersensibilidad retardada en respuesta a una mezcla compleja de más de 200 antígenos de *M. tuberculosis* conocida como PPD. Esta prueba ha sido utilizada durante más de 100 años, y fue hasta hace un par de décadas, la única forma de diagnóstico de TBL. La induración mayor de 5 mm (10 y 15 mm dependiendo de la prevalencia de enfermedad en la región) medida entre 48 a 72 horas después de la aplicación del PPD es considerada positiva en personas con inmunosupresión como infección por VIH, post trasplante de órgano sólido, uso de esteroides o inmunomoduladores; contactos recientes de personas con tuberculosis activa, o en sujetos con cambios fibróticos consistentes de tuberculosis antigua. La TST no puede distinguir entre la infección por *M. tuberculosis* y la sensibilización por otras micobacterias ambientales, dado que puede existir cierta reactividad por exposición a este tipo de micobacterias²³. Por otro lado, la vacunación con BCG puede causar falsos positivos pocos años después de su aplicación (0-5 años), sin embargo, este tipo de reactividad cruzada a los antígenos contenidos en el PPD, suele ocasionar reacciones de moderada intensidad (5-10 mm de induración)²³.

En la actualidad, se encuentran disponibles pruebas más sensibles y específicas (en comparación con la TST) para detectar TBL. Estas pruebas permiten detectar la respuesta de las células T, ante la estimulación con los antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Son consideradas como positivas cuando se detecta secreción de IFN- γ por las células T mediante inmunoensayo enzimático (QuantiFERON-TB Gold) o mediante técnica de ELISPOT (T-SPOT.TB)^{24,25}

Tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió las primeras guías de tratamiento de TBL en 2015, esto derivado de numerosos esfuerzos internacionales iniciados en los últimos años encaminados a reducir la incidencia de enfermedad en 90%, y las muertes por esta causa en 95%. De éstas guías destaca que se establecen las siguientes alternativas como opciones recomendadas para el tratamiento de TBL: isoniacida por 6 meses, isoniacida por 9 meses, rifapentina más isoniacida semanales por 3 meses, isoniacida más rifampicina (RIF) durante 3 a 4 meses, o 3 a 4 meses de RIF sola.²⁶

En cuanto al manejo específico de la TBL en la población con DM, existe evidencia limitada de sólo 2 ensayos clínicos realizados hace 50 años que la terapia preventiva con isoniacida reduce el riesgo de TB en personas con diabetes^{27,28}. En la población general, se sabe que el riesgo de efectos adversos que requieren ingreso hospitalario se ha visto en mayor proporción en el grupo tratado (isoniacida) comparado con el grupo sin tratamiento²⁹. Es importante destacar que la isoniacida en dosis terapéuticas inhibe las actividades de CYP3A4 y CYP2C19 y, también, inactiva débilmente la actividad de CYP1A2 y CYP2A6 en microsomas hepáticos humanos. Como las personas que viven

con DM reciben con frecuencia otros medicamentos, como las estatinas que sufren biotransformación metabólica a través de estas vías, la co-administración de isoniacida y drogas metabolizadas principalmente por estas isoformas de CYP, los riesgos de interacciones farmacológicas significativas se incrementan de manera significativa.

Los efectos adversos graves pueden clasificarse aquellos que ameriten hospitalización con diagnósticos de egreso dentro de las cinco condiciones predefinidas consideradas como riesgos potenciales de la terapia con isoniacida a nivel hepático (como hepatitis tóxica), dispepsia, vómito, trastornos hematológicos como trombocitopenia, o trastornos alérgicos como dermatitis.³¹ En el caso de la hepatitis tóxica existen recomendaciones bien definidas para suspender el tratamiento por elevación de transaminasas³² (elevación de más de 5 veces el valor superior normal de ALT o más de 3 veces en presencia de manifestaciones clínicas de hepatitis).

La neuropatía periférica es una complicación relativamente frecuente de la diabetes mellitus, pudiéndose presentar como neuropatía, somática o autonómica. La neuropatía tóxica causada por isoniacida es de tipo axonal, con afección de fibras delgadas, por lo tanto de tipo dolorosa, aunque puede presentarse con ataxia en formas graves.³³

Los efectos adversos graves por el tratamiento con isoniacida en pacientes con TBL y sin DM se han descrito con una frecuencia de entre 3 y 18%^{31,34} y, hasta ahora, no se ha descrito la prevalencia en personas que viven con DM y TBL.

En un ensayo clínico aleatorizado reciente, realizado por Menzies et al., se evaluó la frecuencia de eventos adversos del tratamiento de TBL con isoniacida durante 9 meses en comparación con rifampicina por 4 meses. La hepatitis grado 3 ó 4 ocurrió en 16 de 422 (3.8%) sujetos que recibieron isoniacida y en 3 de 418 (0.7%) con rifampicina ($p=0.003$). Los eventos grado 1 ó 2 ocurrieron con frecuencia parecida en ambos grupos. Este estudio incluyó pacientes de Canadá, Brasil y Arabia Saudita; y como factores de riesgo para conversión a TB activa, se incluyeron infección por VIH, Rx de tórax anormal, contacto con un paciente con TB activa, conversión reciente de TST, inmigración reciente, entre otros. Poco más de la mitad de los sujetos en cada grupo tenía menos de 34 años. La proporción de hombres y mujeres fue similar en ambos grupos.³⁵ Por estas razones consideramos que este estudio es poco generalizable.

Más recientemente Menzies et al, realizó otro estudio de etiqueta abierta, en 9 países, que aleatorizó a los sujetos a 4 meses de rifampicina ó 9 meses de isoniacida, y tuvo como objetivo primario la prevención de TB activa confirmada durante los 28 meses posteriores a la aleatorización. La mediana de edad fue de 38.4 años con valores similares entre ambos grupos. Dentro de los factores de riesgo se tomaron en cuenta infección por VIH, contacto cercano o casual con un paciente con TB activa, enfermedad fibronodular en lóbulo pulmonar superior con un área $\geq 2\text{cm}^2$, y otras condiciones inmunosupresoras, dentro de las cuales se agruparon a pacientes con DM, tratamiento con anti TNF- α o falla renal. Se concluyó que el régimen con 4 meses de rifampicina resultó no inferior al de 9 meses con isoniacida en la prevención de TB activa y se asoció a mayor tasa de culminación y mejor perfil de seguridad.³⁶

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la DM y la TB son problemas de salud pública graves. Estudios de base poblacional realizados han demostrado que los pacientes con DM tienen mayor riesgo de padecer TB; tanto como consecuencia de reactivación de infección latente como por progresión rápida a enfermedad después de una infección reciente.^{12,37} La OMS ha reconocido recientemente que es esencial realizar estudios para evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento de la TBL en personas que viven con DM, así como la eficacia de tratamientos más cortos en esta población.¹ La Norma Oficial Mexicana no ha incluido la recomendación de tratamiento de TBL en todos los pacientes con DM por la falta de evidencia sobre su costo beneficio y los posibles eventos adversos, aun cuando reconoce la necesidad de medidas de control enfocadas a la asociación entre TB y DM.

En la actualidad, la OMS considera a la DM tipo 2 como una epidemia global, y se anticipa que su prevalencia se duplicará en el año 2030. Una tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por *M. tuberculosis* en forma de TBL. La TB activa representa la principal causa de muerte por una enfermedad infecciosa única a nivel mundial. Por ello, la convergencia de ambas epidemias es una preocupación en aumento debido a que el riesgo de desarrollar TB activa es al menos tres veces mayor en los pacientes con DM2. En los países con prevalencia baja de TBL, como parte de las intervenciones para lograr el control de la enfermedad, se recomienda el tratamiento de esta infección con isoniacida 300mg/día durante 6 a 9 meses. Esta estrategia ha mostrado disminuir el riesgo de progresión a TBA hasta en un 90%. En el caso particular de DM2, no existen estudios prospectivos que hayan determinado el riesgo de TBA entre los sujetos con TBL y tampoco se ha determinado la utilidad de administrar tratamiento con isoniacida. Por otro lado, a las personas que viven con DM2 les son administrados múltiples fármacos que pudieran disminuir la tolerabilidad a isoniacida o bien incrementar el riesgo de hepatotoxicidad, sin embargo no existen estudios que corroboren esta suposición.

4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, no existe evidencia científica suficiente sobre si se debe o no administrar tratamiento para TBL en pacientes con DM, ni se han realizado ensayos clínicos controlados que hayan evaluado toxicidad y tolerabilidad a este tratamiento. Consideramos que la frecuencia ascendente de la DM en regiones en donde la TB es endémica obliga a evaluar la conveniencia del tratamiento de la TBL en pacientes con DM. El problema es particularmente grave en México, donde el informe global de la Federación Internacional de la DM, señala que 10% de los casos de TB se asocian con DM.

La isoniacida es el fármaco más ampliamente estudiado para el tratamiento de TBL en poblaciones diversas, incluyendo pacientes inmunosuprimidos. Tiene mejor perfil de interacciones farmacológicas, además de su disponibilidad en el país, así como su

costo bajo, lo hacen el mejor medicamento para ser probado en este estudio. La rifampicina a dosis de 300mg cada 24 horas por 3 meses se considera equivalente en el tratamiento de TBL en las guías actuales de la OMS.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ¿Son equivalentes en cuanto a tolerabilidad y frecuencia de efectos adversos el tratamiento con isoniacida durante 6 meses o con rifampicina por 3 meses, con una diferencia no mayor al 10% y límites de diferencia de 7 puntos porcentuales?

6. HIPÓTESIS

El tratamiento de TBL en personas que viven con DM, con rifampicina durante 3 meses comparado con isoniacida durante 6 meses será equivalente en cuanto a toxicidad, no mayor al 10%, con límites de diferencia de 7 puntos porcentuales.

7. OBJETIVOS

Objetivo general de la investigación

Evaluar la toxicidad del tratamiento con isoniacida o rifampicina en personas que viven con DM portadores de TBL.

Objetivos secundarios de la investigación

Evaluar la tolerabilidad, medida por adherencia y porcentaje de terminación del tratamiento.

Evaluar los efectos del tratamiento de TBL sobre el control glucémico de los pacientes con DM.

Evaluar la frecuencia de toxicidad hepática definida como elevación mayor a 5 veces el valor superior normal de la ALT, ó 3 veces con síntomas de hepatitis; neurotoxicidad y toxicidad hematológica.

Evaluar la respuesta de interferón gamma medida por IGRA basal y después de la terminación del tratamiento.

8. METODOLOGÍA:

Diseño general:

Ensayo clínico sorteado, no cegado, de un solo centro.

Descripción de la maniobra o intervención:

Se abordó a los sujetos a partir de una base de datos previa, con información acerca de su estatus sobre DM, así como sobre su resultado de TST previo; o bien, de las

diferentes consultas de DM del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), los invitamos a participar en el estudio y les realizamos TST e IGRA. Posterior al cumplimiento de los criterios de elegibilidad y tras haber firmado el Consentimiento Informado, los sujetos se sortearon a recibir tratamiento para TBL con isoniacida 300mg diarios por 6 meses o rifampicina 600mg diarios por 3 meses.

A todos los pacientes con TST positivo, considerando 10mm como punto de corte, se les realizó Rx de tórax y en caso de que ésta resultara con alteraciones sugestivas de tuberculosis activa, se complementó el estudio con tomografía computada e tórax. A los pacientes con tos productiva por más de 15 días, se les solicitaron 3 muestras de esputo para baciloscopías y cultivo de micobacterias. Una vez descartando la presencia de TBA, el paciente fue incluido en el protocolo.

A las mujeres en edad reproductiva (18-49 años) se les descartó embarazo mediante una prueba inmunológica de embarazo (PIE) por tira reactiva en orina.

Mecanismo de asignación del tratamiento:

Mediante aleatorización simple, en un solo bloque, no cegada para el investigador ni para el paciente. La persona a cargo de realizar la asignación aleatoria no tuvo contacto alguno con el personal encargado de reclutar y tomar mediciones de los participantes.

Duración del seguimiento individual:

Tres meses para el grupo 6 meses para el de isoniacida y de rifampicina.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años de edad
- Diagnosticados con TBL mediante TST y ausencia de evidencia de TBA.
- Que aceptaran participar en el nuevo estudio y firmaran el consentimiento informado
- Que fueran pacientes del INCMNSZ.
- Pacientes residentes del Área Metropolitana de la Ciudad de México
- Que contaran con teléfono (fijo o celular) en donde pueda ser localizado

b) Criterios de exclusión

- Antecedente de TBA en cualquiera de sus formas diagnosticada por cultivo o manifestaciones clínicas.
- Uso de medicamentos inmunosupresores
- Uso concomitante de alguno o varios de los siguientes fármacos: leflunomida, citalopram, clopidogrel, tizanidina, dihidroergotamina, itraconazol, ketoconazol, lovastatina para pacientes del brazo de isoniacida

- Uso concomitante de alguno o varios de los siguientes fármacos: apixabán, alprazolam, amiodarona, aripripazole, budesonida, buspirona, carbamacepina, cilostazol, cinacalcet, colchicina, estrógenos conjugados, dabigatrán, diazepam, diltiazem, droneradona, duloxetina, eletriptán, eritromicina, etinilestradiol, itraconazol, felodipino, fludrocortisona, hidrocodona, hidroxiprogesterona, ketoconazol, lercanidipino, loratadina, linezolid, metadona, nicardipino, posaconazol, praziquantel, quetiapina, repaglinida, rimonabant, sildenafil, solifenacina, terfenadina, tizanidina, tolterodina, telitromicina, triazolam, tolvaptan, vardenafil, verapamilo, voriconazol y warfarina para pacientes del brazo de rifampicina.
- Pacientes bajo tratamiento con BCG intravesical
- Imposibilidad para obtener la muestra de sangre por venopunción
- Radiografía de tórax con presencia de lesiones que sugieran TB pulmonar activa
- Pacientes en tratamiento para TBL con isoniacida
- Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- Hepatopatía preexistente
- Infección activa por Virus de Hepatitis B o C
- Neuropatía periférica grave preexistente
- Ingesta crónica de alcohol, mayor a 15 tragos (70 gramos)/semana en hombres ó 12 tragos (50 gramos)/semana en mujeres
- Enfermedad renal crónica grave de cualquier causa, con tasa de filtración glomerular calculada menor a 10ml/min
- Alergia conocida a isoniacida, a rifampicina o a piridoxina

c) Criterios de eliminación:

- Falta de información para el análisis
- Que el paciente retire su consentimiento informado y decida retirarse del estudio
- Que el paciente faltara a 2 ó más citas concertadas

Evaluaciones:

En la visita 0, se les proporcionó un frasco con la dosis suficiente del tratamiento para los primeros 15 días, posteriormente para 15 días más, luego para cada mes hasta completar los 6 meses de tratamiento para isoniacida y 3 meses para rifampicina. Los pacientes acudieron al Instituto para seguimiento en los días 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 en el brazo de isoniacida, y a los 0, 15, 30, 60 y 90 días en el brazo de rifampicina. En cada visita se tomaron las muestras correspondientes al cronograma, contando con los resultados el mismo día.

A continuación se presentan los cronogramas de visitas, y actividades específicas de cada vista para los pacientes de cada grupo de tratamiento.

Cronograma de visitas para el grupo de isoniacida

Actividad a realizar	Visita -1	Visita 0 Día 0	Visita 1 Día 15 (+/- 5)	Visita 2 Día 30 (+/- 5)	Visita 3 Día 60 (+/- 5)	Visita 4 Día 90 (+/- 5)	Visita 5 Día 120 (+/- 5)	Visita 6 Día 150 (+/- 5)	Visita 7 Día 180 (+/- 5)
Verificar cumplimiento de criterios de selección	X								
Firma de consentimiento informado	X								
Realización de historia clínica		X							
Signos vitales/ exploración física dirigida		X	X	X	X	X	X	X	X
Entrega de medicamento (Hincapié en apego al Tx)		X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluar eventos adversos (seguimiento clínico)			X	X	X	X	X	X	X
Radiografía de tórax		X							
Evaluación de apego. Conteo de tabletas			X	X	X	X	X	X	X
Pruebas de función hepática		X	X	X	X	X		X	X
Glucosa, urea y creatinina séricas		X	X	X	X	X	X	X	X
BH y HbA1c		X				X			X
Creatinfosfokinasa		X			X		X		
PIE en orina (mujeres entre 18 y 49 años de edad)		X							
IGRA	X								X
Pruebas inmunológicas (piloto)		X							X

PIE: Prueba Inmunológica de Embarazo

Cronograma de visitas para el grupo de rifampicina

Actividad a realizar	Visita -1	Visita 0 Día 0	Visita 1 Día 15 (+/- 5)	Visita 2 Día 30 (+/- 5)	Visita 3 Día 60 (+/- 5)	Visita 4 Día 90 (+/- 5)
Verificar cumplimiento de criterios de selección	X					
Firma de consentimiento informado	X					
Realización de historia clínica		X	X			
Signos vitales/ exploración física dirigida		X	X	X	X	X
Entrega de medicamento (Hincapié en apego al Tx)		X	X	X	X	X
Evaluar eventos adversos (seguimiento clínico)			X	X	X	X
Radiografía de tórax		X				
Evaluación de apego. Conteo de tabletas			X	X	X	X
Pruebas de función hepática		X	X	X	X	X
Glucosa, urea y creatinina séricas		X	X	X	X	X
BH y HbA1c		X				X
CPK		X		X		X
PIE en orina (mujeres entre 18 y 49 años de edad)		X				
IGRA	X					
Pruebas inmunológicas (piloto)		X				

PIE: Prueba Inmunológica de Embarazo

El ensayo utilizado para la determinación de los niveles de IFN-gama fue el QuantiFERON-Gold In-Tube® (QFT-GIT, Qiagen, Hilden, Alemania) en las primeras dos semanas, posteriormente se empleó el QFT-GIT Plus, que incluye un tubo con estimuladores de células T CD4+ (Tb1) y otro con estimuladores de CD4+/CD8+ (Tb2).

Se hizo énfasis en la investigación de alteraciones gastrointestinales, hepáticas y neurológicas. La vigilancia de los efectos adversos se realiza mediante evaluación clínica y estudios de pruebas de función hepática realizadas periódicamente (días 0, 15, 30, 60, 90, 150 y 180 para los pacientes con isoniacida y 0, 15, 30, 60 y 90 días para los pacientes con rifampicina) y a través de vigilancia para la aparición de datos clínicos de daño hepático. Se les informó a los pacientes de los posibles efectos adversos y se les dieron indicaciones claras de la importancia de solicitar atención en caso de presentación de ellos.

Durante las visitas de seguimiento se realizó exploración neurológica y se investigaron datos clínicos de hepatopatía. En cada visita se completó un formato previamente estandarizado (Michigan) para la evaluación de síntomas de neuropatía periférica. A los participantes del brazo de isoniacida se les administraron también 75 mg de piridoxina (vitamina B6) para prevenir la aparición de neuropatía periférica.

También se realizó la evaluación con monofilamento de Semmes-Weinstein de 5.07/10gr³³ en cuatro puntos plantares por cada pie:

- Falange distal del 1er dedo
- Base del 1er metatarsiano
- Base del 3er metatarsiano
- Base del 5to metatarsiano

Éste se aplica perpendicularmente, incrementando la presión hasta que el monofilamento se curve, y se consigna la sensación descrita por el paciente en ese momento. Se registró la presencia o ausencia de sensación en cada punto en la visita basal. Posteriormente en cada visita, se re-evaluó esta sensibilidad mediante el siguiente puntaje: 0 si no es percibido, 0.5 si se percibe sustancialmente con menor intensidad que lo percibido en la frente o en el esternón y 1 si se percibe normalmente. Un score de 3/8 puntos correctos se consideró anormal. Se evaluaron los cambios en estos scores en cada visita. Toda modificación se consignó en la hoja de evaluación diaria. Para evaluar la sensibilidad vibratoria se utilizó un diapasón de 128Hz en cada visita, colocado sobre la cabeza del primer metacarpiano, estableciendo un empeoramiento, el cambio de presencia a ausencia en el reporte de dicha sensibilidad en el paciente.

Apego al tratamiento.

El apego fue evaluado mediante el conteo de tabletas ingeridas. Esta variable se trató como dicotómica y se expresó en porcentaje de culminación del tratamiento.

Métodos para la recolección de la información

Se utilizó un cuestionario inicial con datos demográficos y clínicos que fue llenado en la primera visita, con ficha de identificación, somatometría, exámenes de laboratorio

basales, antecedentes personales patológicos con enfoque hacia la DM, historia de control, medicamentos utilizados; así como toxicomanías, y otras enfermedades cronicodegenerativas. Posteriormente, en las visitas de seguimiento, se recabaron datos somatométricos y se investigó específicamente sobre eventos adversos, además de incorporar la información de los exámenes de laboratorio solicitados en la última visita.

Procedimiento de monitoreo y auditorías durante el desarrollo del estudio

Los exámenes de laboratorio se evaluaron en cada visita de los pacientes, y en caso de alteraciones, se procedió a clasificar el evento adverso grave y se estableció el desenlace, es decir, si el paciente suspendió de forma temporal o definitiva el medicamento. Para las transaminasas, se evaluó en las visitas correspondientes el valor de ALT, en caso de que fuera mayor o igual a 5 veces el límite superior normal, se suspendió el medicamento en forma definitiva. Si el sujeto presentaba elevaciones de entre 1.5 y 4.5 veces el valor superior normal en ausencia de síntomas, se evaluó en consenso con el resto de los investigadores, la suspensión temporal (por 2 semanas) del tratamiento; con revaloración posterior para reinicio del medicamento. En caso de elevación sintomática de CPK, también se procedió a suspender el medicamento. Todas las desviaciones y eventos adversos se reportaron en tiempo y forma ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación.

Criterios de falla y de éxito

Falla. Pacientes que presentaron eventos adversos de cualquier grado durante el tratamiento con cualquiera de los dos fármacos (isoniacida o rifampicina) que ocasionó la suspensión definitiva del fármaco, ya fuera por indicación del médico o por decisión del paciente.

Éxito. Pacientes que no presentaron eventos adversos durante el tratamiento que ocasionaran la suspensión definitiva del tratamiento, por lo tanto, pacientes que terminaron el tratamiento.

Se definió como “término de tratamiento” el haber acudido a la visita 4 (grupo de rifampicina) o a la visita 7 (grupo de isoniacida), con buen apego a la ingesta de medicamento, mediante el conteo de tabletas, con una omisión no mayor a 2 dosis de medicamento por visita.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva no paramétrica para reportar las características demográficas y clínicas de la población de estudio, se empleó mediana como medida de tendencia central en las variables continuas e intervalos intercuartiles para determinar la dispersión. Las variables dicotómicas o categóricas se informaron como proporciones (porcentaje).

Para la comparación de variables entre el grupo que recibió isoniacida y el grupo que recibió rifampicina, se aplicaron las pruebas *t student* o U de Mann Whitney según correspondió y Chi cuadrada en el caso de las variables dicotómicas o categóricas, enunciando para cada comparación, el valor de p.

Se calculó la razón de daño (Hazard Ratio) y sus intervalos de confianza mediante un análisis de Riesgos proporcionales de Cox para mostrar la asociación entre las variables clínicas y la suspensión definitiva a lo largo del tiempo de seguimiento. Esta razón se reportó de manera individual para cada una de las variables, y posteriormente se introdujeron en un modelo multivariado posterior al ajuste por edad y sexo para determinar asociaciones independientes y con significancia estadística.

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística para las variables con una $p \leq 0.2$ en el análisis bivariado o que fueron biológicamente significativas.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron en el programa STATA 13 (StataCorp, CollegeStation EUA).

Cálculo de tamaño de muestra

Mediante el método de comparación de 2 proporciones de éxito (ausencia de efectos adversos graves), con la siguiente fórmula:

$$n = f(\alpha, \beta) \times [\pi_s \times (100 - \pi_s) + \pi_e \times (100 - \pi_e)] / (\pi_s - \pi_e - d)^2$$

donde π_s y π_e son la proporción de “éxitos” en cada grupo (s, estándar; e, experimental),

tomando en cuenta una proporción estimada en ambos grupos del 13% de efectos adversos graves, con un límite de equivalencia del 10%, un poder del 80% y un nivel de confianza del 97.5% (método de O’Brien-Fleming para ajuste de p al haber reclutado el 50% de los sujetos, independientemente de la fase del estudio en que se encuentren; $\pi(0.5)=\alpha/2$), con límite de equivalencia del 7%, se obtiene un tamaño de muestra de 384 sujetos, 192 por brazo.³⁸

Cálculo de poder

Utilizando la misma fórmula previamente descrita, y con un tamaño de muestra de 65 sujetos por grupo (130/2), con un nivel de confianza del 95%, se obtiene un poder de 0.041, es decir, de 4.1%. Si se disminuye el nivel de confianza a un 90%, se obtiene un poder del 32%.

Ética y financiamiento

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética y de Ética en Investigación del INCMNSZ, con número de registro 1878. El financiamiento se recibió del CONACyT, con número de registro 247582, de la Convocatoria de Problemas Nacionales de Salud 2014.

Fue registrado en ClinicalTrials.gov, con número de registro NCT03278483.

9. RESULTADOS

En total se incluyeron 131 sujetos, 68 aleatorizados a recibir isoniacida, 63 a rifampicina.

Hubo 4 sujetos que retiraron su consentimiento antes de iniciar el tratamiento, 3 en el grupo de rifampicina y uno en el grupo de isoniacida. Estos sujetos se consideraron para el análisis de factores demográficos, clínicos y epidemiológicos. No hubo sujetos que se excluyeran por presentar TBA. En todos los sujetos con sospecha de la misma, se descartó mediante estudio imagenológico (tomografía) y microbiológico (baciloscopía y cultivos). De esta manera, se analizaron 67 sujetos en el grupo de isoniacida y 60 en el grupo de rifampicina. La aleatorización fue realizada en un solo bloque, con la totalidad de los sujetos que se planeó reclutar según el número de muestra (384 sujetos en total), sin embargo la población reclutada fue de 131 sujetos (figura 1).

A continuación se muestra el diagrama de flujo de acuerdo con los puntos enunciados en el CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*; Estándares Consolidados para Reportar Ensayos).

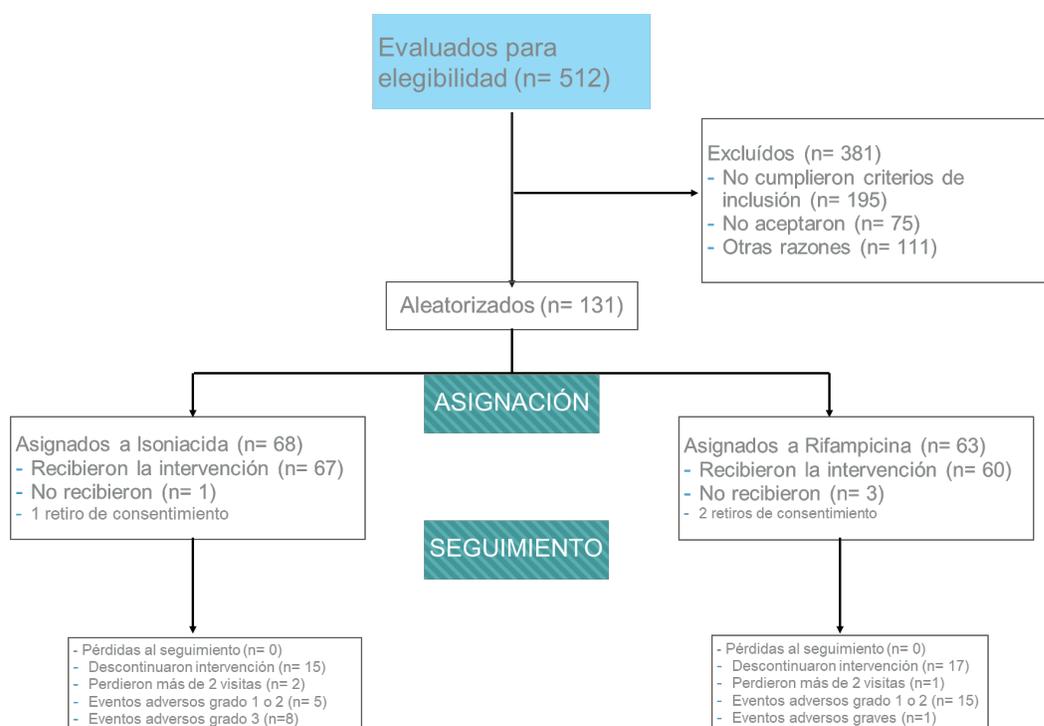


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT.

Características demográficas.

Entre las características demográficas, mostradas en la Tabla 1, se observó diferencia estadísticamente significativa en la distribución entre ambos grupos en la mediana de estatura, 156cm vs 163cm en el grupo de isoniacida vs rifampicina, respectivamente, con una $p=0.006$. El tiempo de evolución de la diabetes mellitus fue diferente entre ambos grupos, con 13 años vs 10 años, con una p de 0.045. El resto de variables no mostró diferencias.

Complicaciones de la diabetes y comorbilidades.

Las complicaciones de la DM se enumeran en la Tabla 2. La mediana de tiempo de evolución de la nefropatía fue de 7 años en el grupo de isoniacida, comparada con 4 años en el grupo de rifampicina, con una $p=0.049$. La nefropatía se observó en tasas similares entre ambos grupos, sin embargo tenía mayor tiempo de evolución en los pacientes con isoniacida que en los pacientes con rifampicina (7 vs 4 años, $p=0.049$). Se observó retinopatía en 19% de sujetos (25/131), y fue más frecuente en el grupo de isoniacida (27.9% vs 9.5%), con una p de 0.007. En cuanto a otras complicaciones y comorbilidades de la DM descritas en la misma Tabla 2, todas se presentaron en proporciones similares entre ambos grupos.

Tratamiento antidiabético.

En la Tabla 3 se incluyen los tratamientos antidiabéticos que los sujetos en cada grupo estaban tomando. La gran mayoría de los sujetos estaba tomando antidiabéticos orales (100% vs 96.8%) y el 51.9% (68/131 sujetos se aplicaba insulina. El uso de estatina también se reportó en frecuencias similares en ambos grupos (74.8 vs 77.9% en el grupo de isoniacida vs rifampicina, respectivamente; $p=0.391$). La mediana de medicamentos utilizados fue de 6, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (6 vs 5, $p=0.260$).

Resultados de laboratorio basales.

Se compararon los resultados de laboratorio basales (citometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, creatinofosfoquinasa y hemoglobina glucosilada) entre ambos grupos, los cuales están enumerados en la Tabla 4. Cabe resaltar que todos los parámetros fueron similares entre ambos grupos.

Delta entre resultados basales y el 2do y 3er mes de tratamiento.

Se compararon mediante resta aritmética (subsecuente – basal) las medianas de los resultados en los estudios de laboratorio basales con los resultados de los estudios al segundo y tercer mes. Estos resultados, denominados “deltas” se encuentran enlistados en las tablas 6 y 7.

En ambos meses los deltas de ALT, AST, bilirrubina total y bilirrubina indirecta mostraron cambios estadísticamente significativos. La mediana de ALT fue hacia la alza en 2.6U/L en el grupo de isoniacida, y a hacia la baja en 2.5U/L en el grupo de rifampicina ($p < 0.001$). Las cifras de AST tuvieron un comportamiento similar, con un aumento de +5U/L en el grupo de isoniacida vs una disminución de 1U/L en el grupo de rifampicina ($p < 0.001$). La bilirrubina total e indirecta mostraron una disminución en ambos grupos, aunque fue más marcada en el grupo de rifampicina. Las medianas de cambio de la glucosa, BUN y creatinina no mostraron cambios significativos en ningún grupo.

El delta de bilirrubina directa tuvo una caída mayor en el grupo de rifampicina, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.040$) aunque no clínicamente relevante.

Los deltas de leucocitos, hemoglobina, plaquetas y hemoglobina glucosilada sólo se calcularon para el 3er mes de tratamiento pues estos exámenes de laboratorio solo se realizaban al ingreso, al 3er y al 6to mes de tratamiento (en el grupo de isoniacida). Sólo la cifra de plaquetas mostró cambios estadísticamente significativos, con una mediana de disminución de -19,000 plaquetas en el grupo de rifampicina, vs -1,000 en el grupo de isoniacida, $p = 0.001$. Cabe mencionar que el único paciente que presentó trombocitopenia de algún grado se encontraba en el grupo de isoniacida, la presentó en el último mes de tratamiento, no tuvo manifestaciones clínicas y cedió tras 15 días de haber suspendido el mismo.

Comparación de eventos adversos entre ambos grupos.

En la tabla 8 se compara la proporción de los diferentes grados de eventos adversos entre ambos grupos de tratamiento.

No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la proporción de eventos adversos de cualquier tipo ya fuera grado 1-2, o grado 3 ($p = 0.443$). Los eventos grado 1 -2 que se consideraron por los investigadores como relacionados con los medicamentos, fueron más frecuentes en el grupo de rifampicina (100% vs 89%, $p = 0.027$).

El 87.4% (111/127 sujetos) presentó eventos adversos grado 1 ó 2 durante el seguimiento, sin diferencias significativas en las proporciones entre ambos grupos.

Se reportaron eventos adversos grado 3 en 13/127 (10.2%) sujetos, con una tendencia a ser más frecuentes en el grupo de isoniacida (14.9% vs 5%, $p = 0.065$).

Dentro de los eventos relacionados, los mayoría fue a nivel gastrointestinal, y tendieron a ser más frecuentes en el grupo de rifampicina (81.6% vs 67.1%, $p = 0.061$). Igualmente los eventos grado 1 o 2, al agruparse en una misma categoría, incluyendo únicamente los que se consideraron eventos relacionados, presentaron esta tendencia a ser más frecuentes en el grupo de rifampicina (90%) que en el de isoniacida (77.6%), con una $p = 0.065$. Por otro lado, los eventos grado 3 relacionados tendieron a presentarse con mayor frecuencia en el grupo de isoniacida (8.9% vs 1.6%, $p = 0.072$). El resto de eventos no mostró diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de presentación entre ambos grupos.

En total se presentaron 8 casos (6.3%) de elevación asintomática de transaminasas en grado 2 ó 3 (grado 2: $>2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$, grado 3: $>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$). Todos los casos se observaron en el grupo de isoniacida (Tabla 8), y todos excepto 1 caso, llevaron a la suspensión definitiva del medicamento.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron solamente en el grupo de rifampicina, 4 fueron de grado 1 ó 2, y un de grado 3.

Se presentaron 4 casos de elevaciones de CPK, ninguna de las cuales ameritó la suspensión definitiva del tratamiento. A continuación se describen estos casos de elevaciones de CPK.

Un sujeto, con antecedente de co-ingesta de atorvastatina 20mg diarios e isoniacida, y durante la visita 4, en el 3er mes de tratamiento, refirió fatiga y cefalea y se detectó una CPK de 623 U/L. Ante esto, se decidió suspender el tratamiento temporalmente, así como la estatina, en consenso con su médico endocrinólogo de cabecera. Dos semanas después se reinició solamente la isoniacida, con una CPK de 521 U/L en la visita 5, y un mes después en 392 U/L, para finalizar con 331 U/L en el último mes de tratamiento.

En otro caso de elevación de CPK, se trató de un sujeto del grupo de rifampicina que cursó asintomático y durante la visita 4 se detectaron niveles de CPK de 1017 U/L, decidiéndose en consenso que el paciente continuara con el tratamiento, con vigilancia estrecha. Sus niveles de CPK a los 15 días fueron de 572 U/L, y al mes, de 223 U/L. Durante todo el seguimiento se mantuvo asintomático. Cabe destacar que este sujeto no tenía antecedente de ingesta de estatinas.

Otro sujeto que presentó elevación de CPK también se mantuvo asintomático, pertenecía al grupo de rifampicina y también ingería atorvastatina 20mg diarios. Cursó con niveles de 470 U/L de CPK en la segunda visita, posteriormente 593 U/L y en la visita 4 fue de 367 U/L.

Otro caso, también del grupo de rifampicina, presentó elevación asintomática de hasta 465 U/L durante la última visita de seguimiento y se encontraba tomando pravastatina 20mg diarios.

Se presentaron 12 casos de hiperglucemia, solo 3 de los cuales se asociaron al medicamento (isoniacida). La mayoría se presentó en el grupo de isoniacida (11 vs 1), con una diferencias estadísticamente significativa, de 0.005.

Dentro de los sujetos que presentaron eventos adversos en cada grupo, en la tabla 8 se enlistan las suspensiones definitivas causadas por dichos eventos, por grado.

Los eventos grado 2 que llevaron a suspensiones definitivas se presentaron con menor frecuencia en el grupo de isoniacida (7.4% vs 21.6%), con una $p=0.022$. El resto de suspensiones no mostró diferencias en frecuencia entre ambos grupos, aunque sí una tendencia a ser más frecuente por eventos grado 3 en el grupo de isoniacida (8.9%) que en el de rifampicina (1.6%), $p=0.072$.

Un total de 51 sujetos en el grupo de isoniacida (76%) y 42 sujetos en el grupo de rifampicina (70%) terminaron el tratamiento ($p=0.785$). En un análisis por intención a

tratar, estos porcentajes no se modificaron importantemente, siendo de 75% en el grupo isoniacida y 66.6% en el de rifampicina ($p=0.685$).

De los sujetos que culminaron el tratamiento (93/131, 70.1%), 3 (4.4%) de los que estaban en el grupo de isoniacida, y 4 (6.6%) del grupo de rifampicina, no presentaron evento adverso alguno durante todo el tiempo de seguimiento ($p=0.706$).

Hubo 77 sujetos (60.6%) que a pesar de haber presentado eventos adversos nunca suspendieron el tratamiento; 42 en el grupo de isoniacida (62.6%) y 35 en el de rifampicina (58%), $p=0.716$. Cabe recordar que en general los eventos adversos se presentaron en el grupo de rifampicina y eran de tipo gastrointestinal.

Análisis no ajustado de factores de riesgo para suspensión definitiva.

En la Tabla 10 se encuentran enlistados los HR de distintos factores para la suspensión definitiva tras el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

El uso de isoniacida no mostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo para la suspensión del tratamiento, con un HR de 0.62 (IC 95% 0.29-1.29), $p=0.204$. La edad y el sexo tampoco mostraron asociación con un mayor riesgo de suspensión del tratamiento.

Dentro de los factores que mostraron asociación en el modelo no ajustado destacan la disminución de agudeza visual (HR 2.32, IC95% 1.06-5.08, $p=0.047$), la presencia de síntomas depresivos (HR 2.36, IC95% 1.13-4.90, $p=0.027$). También el uso concomitante de 6 medicamentos o más mostró asociarse a la suspensión del tratamiento, con un HR de 2.42 (IC95% 1.10-5.29) y una $p=0.020$. La hemoglobina basal mostró una asociación inversa con la suspensión de los medicamentos, es decir, a mayor nivel basal de hemoglobina, menor riesgo de suspender el tratamiento, con un HR de 0.73 (IC95% 0.60-0.9) y una $p=0.005$. El haber suspendido temporalmente el tratamiento, por cualquier evento también se asoció a mayor riesgo de suspenderlo definitivamente (HR 3.29, IC95% 1.59-6.79, $p=0.002$).

Los factores que mostraron tendencia a asociarse a mayor tasa de suspensión del tratamiento fueron el antecedente de úlcera péptica, la presencia de obesidad, el antecedente de cardiopatía isquémica, el índice de Charlson, el uso de insulina y el uso concomitante de 5 o más medicamentos diarios.

Análisis multivariado de factores de riesgo para suspensión definitiva.

En la tabla 10 se muestra el modelo multivariado de factores de riesgo para suspensión definitiva, independientemente del grupo de tratamiento y ajustado para edad y sexo, en el cual se mantuvieron con asociación significativa la disminución de agudeza visual con HR 3.01 (IC95% 1.47-6.14, $p=0.002$), el índice de Charlson, con un HR de 2.49 (IC95% 1.40-4.44, $p=0.002$). El haber suspendido temporalmente el tratamiento durante cualquier visita del estudio y por cualquier causa, fue un factor de riesgo independiente, con un HR de 4.17 (IC95% 1.93-9.01) y $p<0.001$.

La edad y los niveles basales de hemoglobina fueron factores asociados de forma inversa con la suspensión del tratamiento. A mayor edad y mayores niveles de hemoglobina, menor riesgo de suspensión.

Niveles de IGRA.

En los sujetos con IGRA basal positivo (51/114, 44.7%), la mediana de respuesta a IFN-gamma fue de 1.91UI/ml (RIC 0.74 – 5.51) en la respuesta de Tb1, y de 2.55UI/ml (RIC 0.92 – 6.76) en Tb2.

Se realizó medición de IGRA posterior al tratamiento en 93 sujetos, 43 de los cuales (46.2%) resultaron positivos, con una mediana de respuesta a IFN de 2.52UI/ml (RIC 1.26 – 5.87) en la respuesta a TB1 y de 2.88 (RIC 1.27 – 5.98) en la respuesta a TB2.

En 74 sujetos se pudo tomar una muestra al inicio y al término del tratamiento. La mediana de cambio de la respuesta en el tubo TB1 fue de +0.04 (RIC -0.11 a +0.37) y en el tubo de TB2 de +0.025 (RIC -0.06 a +0.4). Los sujetos que recibieron rifampicina tendieron a tener mayor aumento en la mediana de respuesta en ambos tubos, con +0.065UI/ml (-0.02 a +0.47) en Tb1 y +0.06UI/ml (RIC -0.02 a +0.65) en TB2. La diferencia entre estos deltas mostró tendencia a ser estadísticamente significativa solo en el Tb2, con una $p=0.074$ entre ambos grupos.

Tablas y figuras.

Variable	Total N= 131 (%)	Isoniacida n= 68 (%)	Rifampicina n= 63 (%)	p
Edad (Mediana, RIC)	57 (50-62)	57 (52-62)	57 (48-62)	0.464
Sexo (Hombres)	54 (41.2)	24 (35.2)	30 (47.6)	0.152
Peso (kg)	73 (63-83)	70.4 (61.5-82)	75 (66-85)	0.103
Talla (cm)	160 (154-166)	156 (152-165)	163 (156-167)	0.006
IMC (kg/m ²)	28.1 (25.6-31.6)	27.7 (25.6-31.2)	28.7 (25.6-31.7)	0.622
Tiempo de evolución de DM (años)	11 (4-19)	13 (5-23)	10 (3.5-15.5)	0.045
Uso de alcohol	58 (44.2)	29 (42.6)	29 (46)	0.697
Uso de tabaco	61 (46.5)	29 (42.6)	32 (50.7)	0.350
COMBE	30/129 (23.2)	14/67 (20.9)	16/62 (25.8)	0.509
BCG	101/119 (84.8)	52/64 (81.2)	49/55 (89)	0.234

Tabla 1. Variables demográficas entre ambos grupos.

Variable	Total N= 131 (%)	Isoniacida n= 68 (%)	Rifampicina n= 63 (%)	p
Nefropatía	29 (22.1)	15 (22)	14 (22.2)	0.982
Tiempo de evolución	7 (6-7)	7 (7-8.5)	4 (2-6)	0.049
Retinopatía	25 (19)	19 (27.9)	6 (9.5)	0.007
Tiempo de evolución	3 (2-9)	3.5 (2-9)	2.5 (1-6)	0.349
Pie diabético	6 (4.5)	4 (5.8)	2 (3.1)	0.459
Tiempo de evolución	2.5 (1.5-9)	2.5 (1.7-6)	9.5 (1-18)	>0.99
Cardiopatía isquémica (IAM)	5 (3.8)	3 (4.4)	2 (3.1)	0.712
Tiempo de evolución	3.2 (3-3.7)	3.7 (3.5-4)	3 (3-3)	0.102
Neuropatía (parestias)	26 (19.8)	14 (20.5)	12 (19)	0.825
Neuropatía dolorosa	18 (13.7)	8 (11.7)	10 (15.8)	0.495
Dermatopatía (xerosis)	30 (22.9)	19 (27.9)	11 (17.4)	0.154
DCSI Score	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (0-2)	0.064
Hipertensión arterial	67 (51.9)	39 (57.3)	28 (45.9)	0.194
Tiempo de evolución	10.5 (4.5-18)	11 (6-18)	10 (4-18)	0.557
Obesidad	39 (29.7)	18 (26.4)	21 (33.3)	0.391
Tiempo de evolución	15 (10-28)	18 (12-28)	13 (7-28.5)	0.464
Síntomas depresivos	34 (25.9)	17 (25)	17 (26.9)	0.796
Trastornos digestivos	6 (4.5)	3 (4.4)	3 (4.7)	0.924
Osteoartrosis	13 (9.9)	8 (11.7)	5 (7.9)	0.464
Dislipidemia	85 (64.8)	42 (61.7)	43 (68.2)	0.437
Cataratas	20 (15.2)	14 (20.5)	6 (9.5)	0.079
Glaucoma	6 (4.5)	5 (7.3)	1 (1.5)	0.115
Disminución de agudeza visual	24 (18.3)	11 (16.1)	13 (20.6)	0.510
Índice de Charlson	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.545

Tabla 2. Comorbilidades y Complicaciones diabéticas

Variable	Total N= 131 (%)	Isoniacida n= 68 (%)	Rifampicina n= 63 (%)	p
Antidiabéticos orales	129 (98.4)	68 (100)	61 (96.8)	0.139
Insulina	68 (51.9)	36 (52.9)	32 (50.7)	0.806
Tiempo de uso de insulina (años)	7 (4-12)	8 (4-14)	6.5 (4-11)	0.673
Estatina	98 (74.8)	53 (77.9)	45 (71.4)	0.391
Medicamentos utilizados	6 (4-7)	6 (5-8)	5 (4-7)	0.260

Tabla 3. Tratamientos utilizados en los dos grupos

Variable	Total N= 131 (Mediana, RIC)	Isoniacida n= 68 (Mediana, RIC)	Rifampicina n= 63 (Mediana, RIC)	p
Leucocitos (células x 10 ³)	6.7 (5.6-7.9)	6.7 (5.8-8)	6.5 (5.5-7.5)	0.560
Hemoglobina (g/dL)	15 (14.1- 15.8)	15.1 (14-15.7)	15 (14.1-15.8)	0.830
Plaquetas (K células/ μ L)	249 (211- 280)	249.5 (210.5- 291)	242 (212-277)	0.662
Hemoglobina glucosilada	8.2 (6.6-10)	8.2 (6.8-9.7)	8 (6.4-10.2)	0.933
Alanino Aminotransferasa (U/L)	18.9 (14.2- 23.6)	19 (14-26.9)	18.6 (14.7-21.9)	0.553
Aspartato Aminotransferasa (U/L)	18 (15-22)	19 (15.5-23.5)	18 (15-21)	0.386
Bilirrubina total (mg/dL)	0.53 (0.43- 0.63)	0.53 (0.43- 0.62)	0.53 (0.43-0.64)	0.975
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.11 (0.09- 0.14)	0.11 (0.09- 0.14)	0.11 (0.09-0.15)	0.751
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.41 (0.34- 0.49)	0.41 (0.33- 0.49)	0.41 (0.34-0.52)	0.981
Glucosa (mg/dL)	131 (106- 177)	131.5 (105- 179)	129 (106-175)	0.956
Nitrógeno ureico (mg/dL)	15.1 (12.9- 18.7)	15.2 (13.2- 17.9)	14.8 (12.3-19)	0.669
Creatinina (mg/dL)	0.74 (0.6- 0.89)	0.71 (0.6-0.88)	0.75 (0.61-0.9)	0.520
Creatinfosfoquinasa (U/L)	93.5 (71.5- 131)	96 (77-144)	86 (64-112)	0.114

Tabla 4. Parámetros de laboratorio basales

Variable	Total N= 131 (Mediana, RIC)	Isoniacida n= 68 (Mediana, RIC)	Rifampicina n= 63 (Mediana, RIC)	p
Delta ALT	+0.65 (-3.8 a +5.2)	+2.6 (+0.1 a +6.8)	-3.1 (-7.3 a +2.0)	<0.001
Delta AST	+1 (-3 a +4)	+3 (0 a +5)	-3 (-5 a +1)	<0.001
Delta Bilirrubina Total	-0.09 (-0.18 a +0.02)	-0.04 (-0.12 a +0.04)	-0.13 (-0.3 a +0.05)	<0.001
Delta Bilirrubina Directa	-0.02 (-0.03 a +0.02)	-0.01 (-0.02 a +0.02)	-0.02 (-0.07 a +0.03)	0.068
Delta Bilirrubina Indirecta	-0.08 (-0.16 a +0.01)	-0.05 (-0.11 a +0.03)	-0.13 (-0.24 a - 0.05)	<0.001
Delta glucosa	-3.5 (-30 a +20)	+4 (-26 a +23)	-8 (-31 a +12)	0.179
Delta BUN	-0.1 (-2.4 a +2.3)	+0.6 (-1.7 a +3.3)	-1 (-3.4 a +2.2)	0.033
Delta Creatinina	-0.01 (-0.09 a +0.03)	-0.1 (-0.06 a +0.03)	-0.03 (-0.12 a +0.03)	0.253

Tabla 5 Cambio de los exámenes basales y el 1er mes de tratamiento entre ambos grupos.

Variable	Total N= 131 (Mediana, RIC)	Isoniacida n= 68 (Mediana, RIC)	Rifampicina n= 63 (Mediana, RIC)	p
Delta ALT	+0.8 (-3.6 a +9.5)	+2.6 (-0.7 a +13.8)	-2.5 (-6.3 a +3)	<0.001
Delta AST	+1 (-2 a +8)	+5 (0 a +14)	-1 (-6 a +1)	<0.001
Delta Bilirrubina Total	-0.04 (-0.18 a +0.05)	-0.02 (-0.12 a +0.1)	-0.11 (-0.24 a 0)	0.002
Delta Bilirrubina Directa	0 (-0.04 a +0.03)	0 (-0.03 a +0.03)	0 (-0.06 a +0.02)	0.381
Delta Bilirrubina Indirecta	-0.04 (-0.16 a +0.05)	-0.1 (-0.11 a +0.9)	-0.12 (-0.22 a 0)	0.001
Delta glucosa	+5 (-20.5 a +27.5)	+5 (-24 a +29)	+5 (-17 a +20)	0.859
Delta BUN	-0.05 (-2.5 a +3)	-0.7 (-2.6 a +3.5)	-0.3 (-2.5 a +2.4)	0.442
Delta Creatinina	-0.03 (-0.1 a +0.05)	0 (-0.09 a +0.06)	-0.03 (-0.12 a +0.05)	0.304

Tabla 6. Cambio de los exámenes basales y el 2do mes de tratamiento entre ambos grupos.

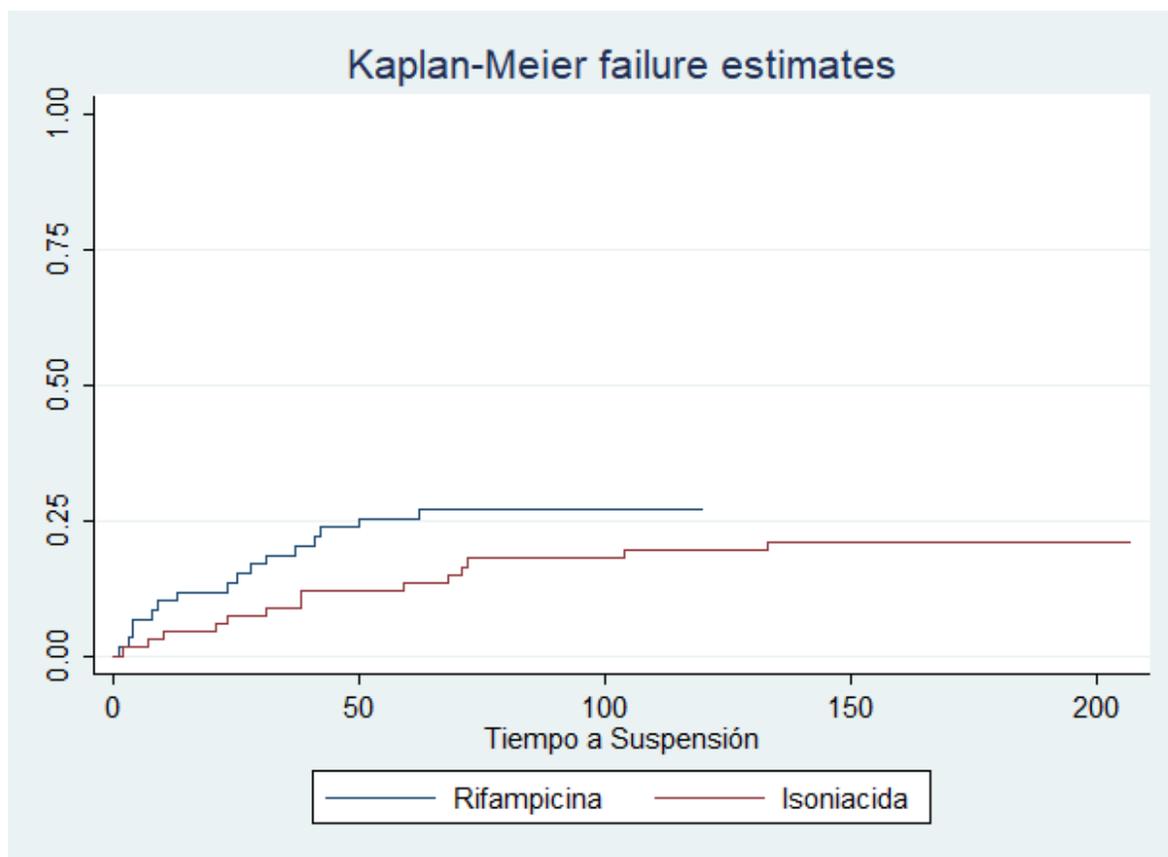
Variable	Total N= 131 (Mediana, RIC)	Isoniacida n= 68 (Mediana, RIC)	Rifampicina n= 63 (Mediana, RIC)	p
Delta ALT	+2.8 (-4.2 a +12.6)	+6.6 (+2 a +18.4)	-2.3 (-7.8 a +4.2)	<0.001
Delta AST	+1.5 (-3 a +11.5)	+6 (0 a +14)	-3 (-5 a +2)	<0.001
Delta Bilirrubina Total	-0.05 (-0.18 a +0.04)	-0.01 (-0.08 a +0.09)	-0.15 (-0.22 a -0.02)	<0.001
Delta Bilirrubina Directa	-0.01 (-0.04 a +0.02)	0 (-0.03 a +0.02)	-0.03 (-0.07 a +0.01)	0.040
Delta Bilirrubina Indirecta	-0.04 (-0.13 a +0.03)	-0.01 (-0.06 a +0.08)	-0.11 (-0.22 a -0.03)	<0.001
Delta glucosa	+6 (-21 a +34)	+2 (-29 a +33)	+9.5 (-17.5 a +40)	0.310
Delta BUN	+0.2 (-3.1 a +2.6)	+0.6 (-3.2 a +2.4)	-0.9 (-3 a +2.6)	0.533
Delta Creatinina	-0.04 (-0.1 a +0.03)	-0.01 (-0.11 a +0.03)	-0.06 (-0.1 a +0.01)	0.203
Delta Leucocitos	-0.6 (-1.4 a +0.3)	-0.3 (-1.3 a +0.5)	-0.8 (-1.6 a -0.05)	0.080
Delta Hemoglobina	-0.2 (-0.6 a +0.4)	-0.1 (-0.6 a +0.4)	-0.2 (-0.5 a +0.4)	0.972
Delta Plaquetas	-7 (-25 a +11)	-1 (-10.5 a +23)	-19 (-36 a 0)	0.001
Delta HbA1c	0 (-0.5 a +0.5)	0 (-0.4 a +0.6)	0 (-1.2 a +0.4)	0.493

Tabla 7. Cambio de los exámenes basales y el 3er mes de tratamiento entre ambos grupos.

Variable	Total N= 127 (%)	Isoniacida n= 67 (%)	Rifampicina n= 60 (%)	p
Cualquier evento grado 1 ó 2	111/127 (87.4)	58/67 (86.5)	53/60 (88.3)	0.765
Cualquier evento grado 3	13/127 (10.2)	10/67 (14.9)	3/60 (5)	0.065
Eventos relacionados				
EA G1 o 2 relacionados	106/127 (83.4)	52/67 (77.6)	54/60 (90)	0.061
EA G3 relacionados	7/127 (5.5)	6/67 (8.9)	1/60 (1.6)	0.072
Transaminasemia grado 2 ó 3	8/127 (6.3)	8 (11.9)	0	0.006
TGI Grado 1 ó 2	94/127 (74)	45/67 (67.1)	49/60 (81.6)	0.063
TGI grado 3	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0.288
Piel grado 1 o 2	13 (10.2)	8 (11.9)	5 (8.3)	0.503
Hipersensibilidad grado 1 ó 2	4 (3.1)	0	4 (6.6)	0.032
Hipersensibilidad grado 3	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0.288
Generales grado 1 o 2	47 (37)	27 (40.3)	20 (33.3)	0.417
Generales grado 3	1 (0.8)	1 (1.4)	0	0.342
Hiperglucemia	12/127 (9.45)	11/67 (16.4)	1/60 (1.6)	0.005
Suspensión definitiva por	5/127 (3.9)	3/67 (4.4)	2/60 (3.3)	0.741

EAG1				
Suspensión definitiva por EAG2	18/127 (14.1)	5/67 (7.4)	13/60 (21.6)	0.022
Suspensión definitiva por EAG3	7/127 (5.5)	6/67 (8.9)	1/60 (1.6)	0.072
Suspensión temporal por cualquier evento adverso	26/127 (20.4)	13/67 (19.4)	13/60 (21.6)	0.752

Tabla 8. Eventos adversos y suspensiones



Log Rank $p=0.201$

Fig. 2 Curva de Kaplan-Meier de tiempo a falla en cada grupo. El tiempo está expresado en días.

Variable	HR	IC 95%	p
Tratamiento con isoniacida	0.62	0.29 – 1.29	0.204
Sexo masculino	0.54	0.25 – 1.19	0.118
Edad	0.99	0.95 – 1.03	0.744
Edad mayor o igual a 60 años	0.99	0.47 – 2.08	0.982
BCG	0.67	0.27 – 2.47	0.732
Nefropatía	2.60	0.90 – 7.47	0.113
Úlcera péptica	3.30	1.14 – 9.51	0.054
Hipertensión arterial	1.17	0.56 – 2.41	0.665
Obesidad	1.94	0.94 – 3.99	0.078
Retinopatía	1.46	0.65 – 3.29	0.369
Disminución de agudeza visual	2.32	1.06 – 5.08	0.047
Infarto agudo al miocardio	4.03	1.21 – 13.36	0.055
Parestesias	0.95	0.38 – 2.33	0.914
Neuropatía dolorosa	1.33	0.51 – 3.49	0.567
Dermatopatía	1.44	0.66 – 3.16	0.365
Síntomas depresivos	2.36	1.13 – 4.90	0.027
Osteoartrosis	1.50	0.52 – 4.32	0.467
Dislipidemia	1.65	0.73 – 3.71	0.206
Glaucoma	0.61	0.08 – 4.49	0.601
Cataratas	1.60	0.68 – 3.73	0.296
DCSI	1.18	0.91 – 1.53	0.226
DCSI ≥ 3	1.97	0.87 – 4.43	0.120
Charlson	1.35	0.96 – 1.90	0.071
Charlson ≥ 3	1.12	0.52 – 2.40	0.761
Uso de insulina	2.06	0.96 – 4.42	0.053
Medicamentos utilizados	1.13	0.97 – 1.31	0.096
≥ 4 medicamentos	1.36	0.47 – 3.91	0.545
≥ 5 medicamentos	2.17	0.83 – 5.68	0.085
≥ 6 medicamentos	2.42	1.10 – 5.29	0.020
Tiempo de evolución de la DM2	0.89	0.43 – 1.83	0.756
Seguimiento de dieta	0.80	0.36 – 1.74	0.582
Seguimiento de régimen de ejercicio	1.18	0.55 – 2.52	0.661
Uso de estatina	1.12	0.48 – 2.61	0.787
Ingesta de alcohol	1.00	0.44 – 2.27	0.993
Tabaquismo	0.81	0.39 – 1.66	0.567
COMBE (+)	0.78	0.32 – 1.94	0.598
IMC	1.02	0.94 – 1.10	0.569
Leucocitos basales	1.07	0.87 – 1.33	0.491
Hemoglobina basal	0.73	0.60 – 0.90	0.005
Plaquetas basales	1.00	1.00 – 1.01	0.012
HbA1c basal	1.05	0.89 – 1.23	0.530
ALT basal	0.98	0.94 – 1.02	0.423
AST basal	0.98	0.93 – 1.03	0.471
Bilirrubina total basal	0.14	0.01 – 1.78	0.120
Glucosa basal	0.99	0.99 – 1.00	0.999
BUN	1.00	0.92 – 1.08	0.944
Creatinina	0.51	0.08 – 2.96	0.441
CPK basal	0.99	0.99 – 1.00	0.347

Suspensión temporal por algún evento adverso	3.29	1.59 – 6.79	0.002
Evento adverso grado I o II	0.63	0.25 – 1.55	0.342
Evento adverso grado III	3.67	1.63 – 8.26	0.005
Evento adverso GI grado I o II, relacionado	1.72	0.70 – 4.22	0.208
TGI	1.27	0.50 – 3.22	0.612
General	0.63	0.23 – 1.71	0.374
Piel	1.90	0.64 – 5.61	0.242
Evento grado III relacionado	8.29	3.50 – 19.62	<0.001

Tabla 9. Modelo no ajustado de factores de riesgo para suspensión definitiva

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	<i>p</i>
Edad	0.91	0.86 – 0.97	0.005
Disminución de agudeza visual	3.01	1.47 – 6.14	0.002
Charlson	2.49	1.40 – 4.44	0.002
Hemoglobina basal	0.77	0.65 – 0.92	0.004
Suspensión temporal	4.17	1.93 – 9.01	<0.001

Tabla 10. Análisis multivariado de factores de riesgo para suspensión definitiva, independientemente del grupo de tratamiento. Ajustado para sexo.

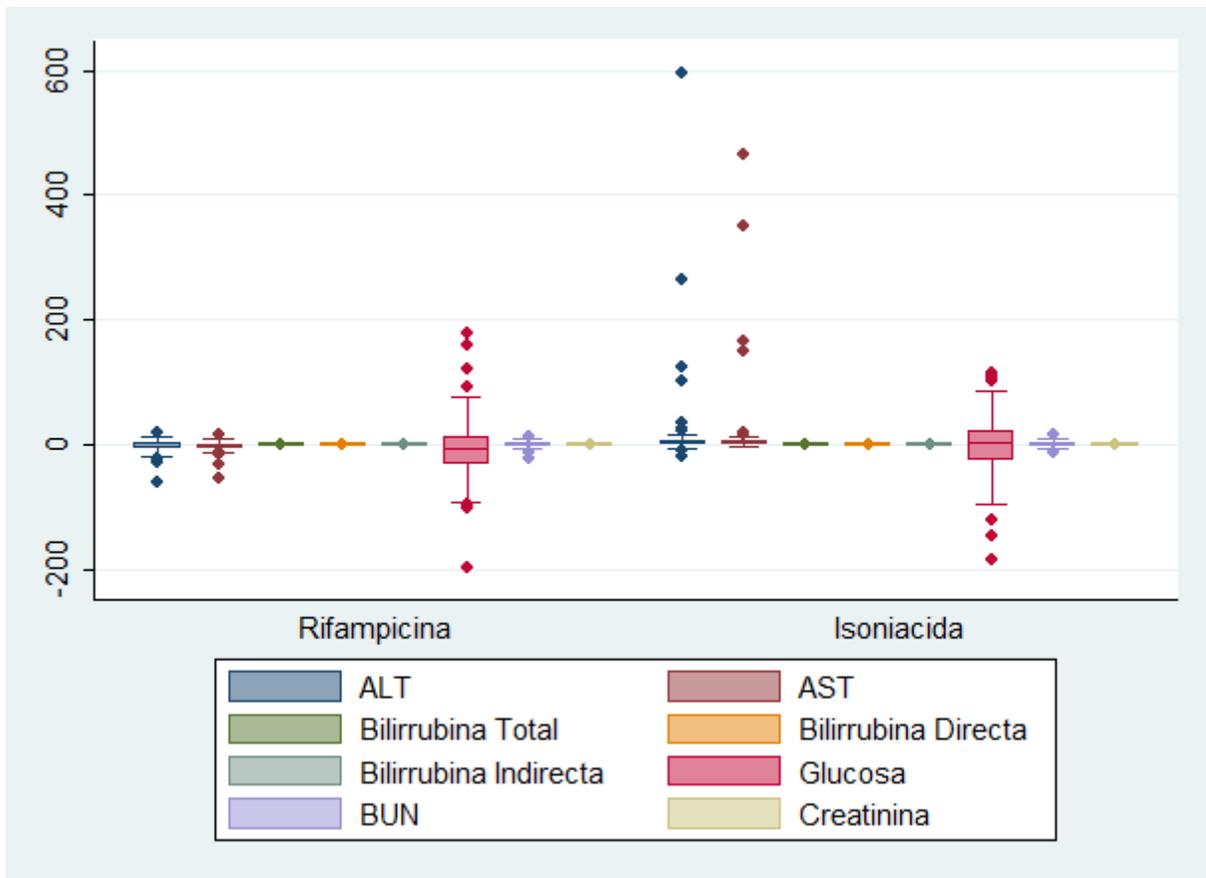


Fig 3. Gráfica de cajas y bigotes de las diferencias entre los resultados de laboratorio basales y al 1er mes de tratamiento.

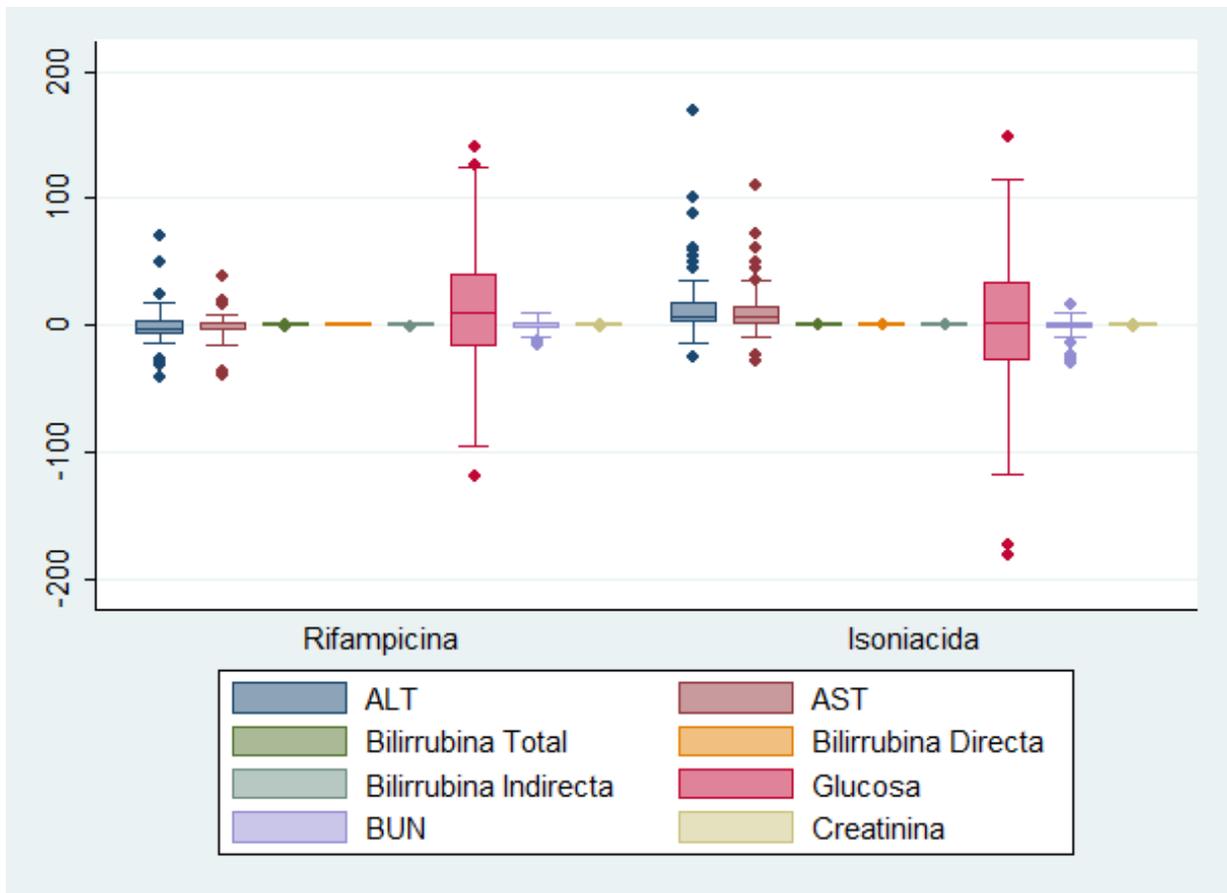


Fig 4. Gráfica de cajas y bigotes de las diferencias entre los resultados de laboratorio basales y al 3er mes de tratamiento.

10. DISCUSIÓN

Mediante el presente estudio se buscó responder a la pregunta acerca de si el tratamiento para tuberculosis latente en personas con diabetes tipo 2, ya sea con rifampicina o isoniacida, era bien tolerado. Acerca del objetivo primario de este estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de eventos adversos graves, relacionados o no relacionados, entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, estos eventos sí tendieron a ser más frecuentes en el grupo de isoniacida, frecuencia dada por la cantidad de elevaciones asintomáticas de transaminasas.

La comparabilidad entre ambos grupos es de relevancia, pues no se encontraban perfectamente balanceados. El grupo que recibió isoniacida tenía una altura menor que el grupo con rifampicina, y tenía mayor tiempo de evolución con el diagnóstico de diabetes, lo cual pudo aumentar de por sí la propensión a eventos adversos en esta población. Cabe destacar que el peso, parámetro más frecuentemente utilizado en la ponderación de las dosis de cualquier fármaco, fue similar entre ambos grupos.

Se apreciaron diferencias en el grado de eventos adversos presentes en cada grupo, los más graves se observaron en el grupo de isoniacida y correspondieron a elevaciones asintomáticas de transaminasas. Sin embargo, la tasa de culminación del tratamiento fue similar en ambos grupos, y similar a lo reportado en la bibliografía que es alrededor de 78% para rifampicina y 60% a 63.2% para isoniacida^{35,36}

La evolución de la DM en el grupo de isoniacida fue mayor que en el grupo de rifampicina (13 vs 10 años, $p=0.045$) aunque el score de complicaciones diabéticas (DCSI) fue similar. No obstante, los sujetos en el grupo de isoniacida tenían mayor tiempo de evolución de nefropatía y mayor prevalencia de retinopatía. Es importante destacar que la escala de Charlson fue similar entre ambos grupos, y éste fue el único parámetro, de los relacionados con comorbilidades y complicaciones diabéticas, que se relacionó con la suspensión definitiva del tratamiento.

El tiempo de evolución de la nefropatía fue significativamente mayor en el grupo de isoniacida comparado con el grupo de rifampicina, 7 vs 4 años, respectivamente; sin embargo los niveles de creatinina y BUN se encontraban en rangos similares en ambos grupos, lo cual podría compensar el riesgo de que los sujetos con mayor tiempo de evolución de enfermedad renal podrían tener mayores efectos adversos por alteraciones de la mucosa gástrica, interacciones con otros fármacos y diferencias en el metabolismo de los medicamentos. El efecto de la diabetes mellitus sobre el metabolismo de fármacos se ha estudiado desde hace décadas³⁹, demostrándose ya mediante modelos animales y algunos estudios en humanos que el descontrol glucémico favorece que los medicamentos co-administrados en el paciente diabético ejerzan mayores efectos adversos, principalmente a través de alteración de enzimas como el citocromo P450 y afcción de la unión a proteínas por glucosilación.⁴⁰

El resto de comorbilidades, complicaciones diabéticas y sus tiempos de evolución, así como la edad y el sexo, tuvieron una distribución similar entre ambos grupos.

El tratamiento antidiabético y los parámetros de laboratorio basales, fueron similares en ambos grupos.

La mediana de edad en nuestro estudio es mayor a la de los estudios que se han publicado acerca del tema^{35,36}, lo cual consideramos que es una fortaleza, pues permite generalizar los resultados hacia la población diabética mexicana.

Nuestra población tiene una alta proporción de mujeres, en las que se ha descrito en mayor riesgo de presentar alteraciones de las enzimas hepáticas tras el uso de isoniacida.^{31,34}

El uso de alcohol es también un factor ampliamente conocido para hepatopatía por cualquier medicamento, y se describe en estudios recientes como factor asociado a mayor incidencia de eventos adversos graves en pacientes bajo tratamiento con isoniacida. En nuestro estudio, el alcoholismo importante (mayor a 15 copas (70 gramos)/semana en hombres ó 12 copas (50 gramos)/semana en mujeres) fue un criterio de exclusión, el cual sólo fue la causa de exclusión de un sujeto. Una proporción más o menos elevada de sujetos refirió consumo de alcohol, al menos 1 vez en los últimos 12 meses, lo cual no se vio asociado a la presencia de eventos adversos o de mal apego.

Nuestra frecuencia de hepatotoxicidad fue similar a lo reportado por otras series de pacientes con VIH³¹ en la que se observó hasta en el 18% de los sujetos. En un estudio realizado entre 2004 y 2007 por Dick Menzies y cols. mostró una frecuencia de 0.7% en el grupo de rifampicina y de 3.7% en el grupo de isoniacida, sin embargo su grupo de estudio era de menor edad y solo el 25% y 28% de los sujetos en el grupo de rifampicina e isoniacida tenían alguna comorbilidad, respectivamente³⁵. Más recientemente, un estudio que comparó de forma prospectiva 9 meses de isoniacida en 2989 sujetos contra 4 meses de rifampicina en 3023 sujetos, y encontró una frecuencia de hepatotoxicidad grado 3 ó 4 de 1.8% en el grupo de isoniacida vs 0.3% en el de rifampicina y en prácticamente todos (1.7% y 0.3% de estos eventos, respectivamente, llevaron a la suspensión definitiva del medicamento. Su frecuencia total de eventos fue de 5.8% en el grupo de isoniacida y 2.8% en el de rifampicina. En este estudio también alrededor de la mitad de los sujetos se encontraba en el grupo de edad de 18 a 35 años y menos del 4% de los sujetos de cada grupo presentaba inmunosupresión que incluía a la diabetes mellitus, como factor para indicación de tratamiento de tuberculosis latente.³⁶

Los eventos a nivel de tracto gastrointestinal fueron los más frecuentes en ambos grupos, siendo la gran mayoría de grado bajo (1 ó 2), además de que presentaron una tendencia a ser de mayor frecuencia en el grupo de rifampicina. Es de destacar que todos los sujetos en el grupo de rifampicina presentaron algún evento de intolerancia gastrointestinal durante el tiempo de ingesta del mismo. Todos los eventos se consideraron asociados al fármaco por parte de los investigadores, pues los sujetos negaron haber padecido sintomatología similar previa al inicio del tratamiento, además de que se asociaba temporalmente con la ingesta del mismo. La gran mayoría de estos síntomas se presentaron dentro de los primeros 2 meses del tratamiento.

Todas las alteraciones en los niveles de CPK fueron asintomáticas o mínimamente sintomáticas y ninguna ameritó la suspensión definitiva del medicamento. Cabe destacar que lo reportado para este evento es que se trata de una interacción medicamentosa entre rifampicina y las estatinas, lo cual se observó en 3 de los 4 casos, pues uno de los sujetos estaba tomando isoniacida. Ningún caso se complicó con miositis, y solo en 1 caso se decidió suspender la estatina, previa valoración por endocrinología.

Las suspensiones temporales se vieron asociadas a la incidencia de suspensión definitiva, debido a que la mayoría de éstas se presentaban en sujetos con síntomas gastrointestinales intensos, o bien, en sujetos que presentaban elevación de transaminasas.

Es de resaltar que la mediana de medicamentos co-ingeridos por los sujetos resultó estar por encima de la cifra máxima considerada como polifarmacia en la actualidad (3 a 6 medicamentos al día)⁴¹, lo cual pudo haber disipado el posible efecto de esta variable sobre la incidencia de eventos adversos, principalmente a nivel gastrointestinal⁴². Al dicotomizarla a partir de la mediana, se encontró una asociación entre la ingesta de 6 o más medicamentos diarios y la suspensión del tratamiento. Éste efecto sin embargo, no permaneció con asociación estadísticamente significativa atrás el análisis multivariado.

El score de DCSI (Diabetes Complication Severity Index)⁴³ es un puntaje que se calcula mediante la evaluación de las distintos tipos de complicaciones asociadas a la Diabetes Mellitus. Esta cifra fue similar en ambos grupos de tratamiento, aunque tendió a ser ligeramente mayor en los sujetos en el grupo de isoniacida, y al establecer como punto de corte el 3, se notó una tendencia a fungir como factor de riesgo para la suspensión definitiva, con un HR de 2.28 IC95% 0.96-5.39, p=0.059.

Se puede observar que una alta proporción de nuestra población tiene comorbilidades habituales en este grupo de pacientes como hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y obesidad. Importantemente, estos diagnósticos se presentaron en proporciones estadísticamente no diferentes en ambos grupos, así como el índice de Charlson.

En el análisis multivariado, después de ajustar sexo y grupo de tratamiento; los factores que mostraron asociación con la suspensión definitiva del tratamiento fueron edad, escala de Charlson, hemoglobina basal (variables introducidas de forma lineal) disminución de la agudeza visual y la suspensión temporal del tratamiento. La disminución de agudeza visual y la escala de Charlson son factores que hablan del grado de afección de la diabetes, y de la cantidad y gravedad de comorbilidades en los sujetos del estudio. La agudeza visual ya se ha estudiado previamente como factor asociado a menor adherencia a medicamentos en cohortes de ancianos⁴⁴. En un estudio realizado en Australia por Zhang y cols, se encontró que un índice de Charlson ≥ 7 se asoció significativamente con una mayor frecuencia de ingreso a hospital debido a alguna reacción adversa a fármacos⁴⁵; y en un estudio a gran escala realizado en Italia por el Grupo Italiano de Farmacovigilancia en el Adulto Mayor (GIFA por sus siglas en italiano *Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano*) se encontró que de los más de 28,000 sujetos incluidos en el estudio, los eventos adversos a fármacos se consideraron como la causa en el 3.4% de los ingresos hospitalarios, siendo los de tipo gastrointestinal lo más frecuentes. Los

factores asociados al ingreso por eventos adversos fueron sexo femenino y número de fármacos co-ingridos, mientras que los factores asociados a EAs graves fueron la edad, el índice de Charlson (OR 1.12 IC95% 1.05-1.20 por cada incremento en la escala) y la cantidad de fármacos ingeridos.⁴⁶

Algunos casos de sujetos que decidían suspender el fármaco a pesar de que la sugerencia hecha en consenso por el grupo de investigación tras la evaluación de cada sujeto era de continuar, se debieron a la recomendación de algún otro médico de primer contacto. Esto nos habla de la falta de compromiso del paciente con el estudio, y la falta de conocimiento de otros médicos, de la importancia de este binomio TB/DM. Dentro del mismo rubro, el equipo de investigación quiere hacer notar las dificultades que se presentaron debido al mal entendimiento de la fisiopatología de la tuberculosis latente, sus diferencias de la infección activa, así como de la utilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas en este caso, TST, IGRA, radiografía de tórax. Dicha situación, aunada al estigma que la sola palabra “tuberculosis” acarrea, significó en un par de casos, que los sujetos (todas mujeres) no aceptaran participar o retiraran su consentimiento de forma prematura.

En nuestros resultados se puede observar que el grupo de isoniacida tenían un peor estado general con referencia a su diabetes mellitus; lo cual se puede notar mediante la comparación de frecuencias en tiempo de evolución de falla renal, la frecuencia de retinopatía, y por lo tanto el score de DCSI, más alto en el grupo de isoniacida.

La mediana de hemoglobina glucosilada, de 8.65% y con cifras muy similares entre ambos grupos, nos arroja información acerca del mal estado del control glucémico de los sujetos incluidos en nuestro estudio. Por un lado esto subraya la necesidad de dar tratamiento a la infección tuberculosa latente de estos pacientes, pues se ha comprobado que los pacientes diabéticos con TB latente tienen mayor riesgo de presentar tuberculosis activa, además de que cuando presentan la infección activa, ésta suele comportarse de forma más agresiva, con mayor frecuencia de cavitaciones y persistencia de baciloscopías positivas por mayor tiempo durante el tratamiento.

Esto lo consideramos una fortaleza de nuestro estudio, pues el nivel de control metabólico en la población mexicana es similar a esta cifra^{47,48}, lo que hace que los resultados del estudio sean más generalizables.

Hubo 11 sujetos que presentaron hiperglucemia como evento adverso, de los cuales solo 1 decidió suspender definitivamente el tratamiento a causa de dicha alteración. Este sujeto se encontraba recibiendo isoniacida y completó solamente 3 de las 7 visitas planeadas. Todos fueron valorados por su endocrinólogo y se estableció que la alteración metabólica se debía a trasgresión dietética. Cabe destacar que ninguno de estos sujetos presentó cambios significativos de peso (datos no mostrados) durante el seguimiento, a excepción de uno, que perdió 20 kilogramos por encontrarse en un régimen de dieta y ejercicio.

Los eventos grado 3, presentes en 5 sujetos durante el estudio, fueron 4 eventos se presentaron en el grupo de isoniacida y se trataron de elevación asintomática de ALT por encima de 5 veces del valor superior normal. Todos estos casos resolvieron a los 15 a 30

días después de haber suspendido el fármaco. El evento grado 3 observado en el grupo de rifampicina fue el caso de una paciente con rash, disnea, broncoespasmo, dolor abdominal y diarrea después de la primera dosis del fármaco. Este evento no fue atestiguado por ningún médico. Acudió a valoración 5 días después del cuadro, y a la exploración física en ese momento no presentaba ninguna alteración.

Los niveles de IGRA se han estudiado en sujetos diabéticos, prediabéticos y sin diabetes. En el estudio de Barron et al, la mediana de respuesta de IGRA (QFT-GIT) fue de 2.4UI/ml en diabéticos y en prediabéticos, comparada con 1.9UI/ml en no diabéticos⁴. En nuestro estudio, la mediana de respuesta en Tb2 fue muy similar. Cabe destacar que en dicho estudio, el 15% (alrededor de 730 sujetos) era de origen hispano y, en éstos, la prevalencia de TBL en sujetos además diabéticos fue de 24.3%, solo superada por la prevalencia en asiáticos no-hispanos, en quienes fue de 27.5%; y que no se reportaron de forma diferenciada las respuestas a IFN-gama por etnicidad.

Limitaciones

Una de las mayores limitaciones del estudio es el tamaño de muestra y por lo tanto el poder estadístico. Debido a que el Instituto es un hospital de referencia, nos fue muy difícil encontrar pacientes que cumplieran con todos los criterios de selección, principalmente los referentes a ausencia de comorbilidades inmunosupresoras y uso de ciertos fármacos. De esta forma, la frecuencia total de eventos adversos estará subestimada, así como la de hepatotoxicidad, que fue la proporción elegida para realizar el cálculo de tamaño de muestra. Sin embargo, por la tendencia observada, es de esperarse que al incluir mayor número de pacientes, la cifra esperada de 13% en ambos grupos, sólo se alcanzara para la isoniacida. Esta limitación sería fácilmente sorteada si se llevara a cabo un estudio similar en clínicas de primer o segundo nivel.

Nuestro tamaño de muestra fue mucho menor al calculado para encontrar diferencias, aún así consideramos que los resultados son de relevancia práctica para esbozar pautas de tratamiento en nuestra población, con una alta tasa de TBL en personas con DM2.

Otra limitación fue la aleatorización en un solo bloque, pues no nos permitió conservar un balance en la cantidad de sujetos incluidos en cada uno de los grupos. A pesar de esto, se puede observar en el análisis bivariado de las características demográficas y clínicas basales, que los pacientes estaban bastante bien balanceados pues no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a excepción de la talla (los sujetos en el grupo de rifampicina eran más altos, con una diferencia en medianas de 5.5cm), sin embargo los valores de IMC no presentan diferencias.

11. CONCLUSIONES

Este estudio nos da información valiosa acerca del manejo de la infección tuberculosa latente en pacientes diabéticos, principalmente nos dice que hay opciones para el manejo, que puede llegar a ser bien tolerado y que no causa eventos graves o que pongan en riesgo la vida de los pacientes.

La toxicidad no fue mayor a la reportada para otros grupos, y los eventos graves fueron poco frecuentes.

La frecuencia de disglucemia no justificaría evitar administrar cualquiera de los dos medicamentos solo por temor a ella. Cabe mencionar que todos los sujetos que presentaron descontrol glucémico por hiperglicemia, fueron evaluados por su médico endocrinólogo, estableciéndose a la trasgresión dietética como la causa del descontrol. Algunos pacientes refirieron que la ingesta de isoniacida inducía sensación de mayor apetito, a lo cual aducían el efecto de hiperglucemia. Esto no se vio reflejado en cambios objetivos de peso durante las visitas.

Nuestro estudio lleva a pensar que el algoritmo de manejo de la tuberculosis latente en personas que viven con DM en una población de alta incidencia de tuberculosis y de diabetes se debería iniciar el manejo con rifampicina, pues hasta un 75% de los sujetos culminarán el esquema de manera exitosa, dejando para los pacientes que presenten intolerancia gastrointestinal, la opción de dar tratamiento con isoniacida.

Los casos de toxicidad por isoniacida, a pesar de haber sido todos asintomáticos, representan elevaciones de transaminasas que podrían terminar en daño hepático inducido por fármacos (DILI por sus siglas en inglés *drug-induced liver injury*) en caso de no detectarse y continuar con el medicamento. Esta entidad tiene una mortalidad de entre 2% y 14%, dependiendo del tipo de lesión observada.⁴⁹

Da la impresión de que los sujetos que presentan un evento adverso leve durante el tratamiento, tienden a tolerarlo hasta el final, lo cual podría explicarse porque dichos pacientes fueron seguidos de manera cercana, con un contacto estrecho con los médicos del estudio, ofreciéndoseles información acerca de la causa de los eventos, lo cual abona a la tranquilidad de los pacientes, así como a su adherencia.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. *TUBERCULOSIS REPORT 2017 GLOBAL.*; 2017. <http://apps.who.int/bookorders>. Accessed July 23, 2018.
2. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):1091-1101. doi:10.1371/journal.pmed.0050152
3. Baker MA, Lin H-H, Chang H-Y, Murray MB. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6):818-825. doi:10.1093/cid/cir939
4. Barron MM, Shaw KM, Bullard KM, Ali MK, Magee MJ. Diabetes is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *Diabetes Res Clin Pract.*

2018;139:366-379. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.022

5. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000666. doi:bmjopen-2011-000666 [pii]r10.1136/bmjopen-2011-000666
6. Secretaría de Salud de México. *MISIÓN DE EVALUACIÓN EXTERNA DEL PROGRAMA DE CONTROL DE TUBERCULOSIS*. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/reporte_final_mexico.pdf. Accessed July 25, 2018.
7. Leegaard A, Riis A, Kornum JB, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of tuberculosis: A population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2530-2535. doi:10.2337/dc11-0902
8. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health*. 1997;87(4):574-579. doi:10.2105/AJPH.87.4.574
9. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214-220. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201756 [pii]
10. Olmos P, Donoso J, Rojas N, et al. [Tuberculosis and diabetes mellitus: a longitudinal-retrospective study in a teaching hospital]. *Rev Med Chil*. 1989;117(9):979-983. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2519480>. Accessed July 25, 2018.
11. Swai AB, McLarty DG, Mugusi F. Tuberculosis in diabetic patients in Tanzania. *Trop Doct*. 1990;20(4):147-150. doi:10.1177/004947559002000402
12. Ponce-De-Leon A, De MA, Garcia-Garcia L, et al. *Tuberculosis and Diabetes in Southern Mexico*.; 2004. <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/27/7/1584.full.pdf>. Accessed July 27, 2018.
13. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health*. 2007;7:234 doi:10.1186/1471-2458-7-234 Received: doi:10.1186/1471-2458-7-234
14. World Health Organization. Collaborative framework for care and control of Tuberculosis and Diabetes. 2011;314(5805):2. doi:ISBN 978 92 4 150225 2
15. Hernández-Garduño E, Mendoza-Damián F, Garduño-Alanís A, Ayón-Garibaldi S. Tuberculosis in Mexico and the USA, Comparison of Trends Over Time 1990-2010. 2015. doi:10.4046/trd.2015.78.3.246
16. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:814943. doi:10.1155/2011/814943
17. Martens GW, Arikian MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(5):518-524. doi:10.1165/rcmb.2006-0478OC
18. Yamashiro S, Kawakami K, Uezu K, et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced

- diabetes mellitus infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol*. 2005;139(1):57-64. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02677.x
19. Kumar NP, George PJ, Kumaran P, Dolla CK, Nutman TB, Babu S. Diminished systemic and antigen-specific type 1, type 17, and other proinflammatory cytokines in diabetic and prediabetic individuals with latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Infect Dis*. 2014;210(10):1670-1678. doi:10.1093/infdis/jiu329
 20. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997;14(1):29-34. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V
 21. Andrade BB, Kumar NP, Sridhar R, et al. Heightened plasma levels of heme oxygenase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 as well as elevated peripheral neutrophil counts are associated with TB-diabetes comorbidity. *Chest*. 2014;145(6):1244-1254. doi:10.1378/chest.13-1799
 22. Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):191-199. doi:10.1016/j.diabres.2014.06.011
 23. Miranda C, Tomford JW, Gordon SM. Interferon-gamma-release assays: Better than tuberculin skin testing? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(9):606-611. doi:10.3949/ccjm.77a.09112
 24. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):761-776. doi:10.1016/S1473-3099(04)01206-X
 25. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):177-184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593687>. Accessed July 25, 2018.
 26. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. *World Heal Organ*. 2015;WHO/HTM/TB. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1.
 27. Rose DN, Silver AL, Schechter CB. Tuberculosis chemoprophylaxis for diabetics: are the benefits of isoniazid worth the risk? *Mt Sinai J Med*. 1985;52(4):253-258. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3873602>. Accessed July 25, 2018.
 28. Lesnichii A V, Karpina LZ. [Experience with the chemoprophylaxis of pulmonary tuberculosis in diabetes mellitus patients]. *Probl Tuberk*. 1969;47(12):1-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5392498>. Accessed July 25, 2018.
 29. Smith BM, Schwartzman K, Bartlett G, Menzies D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. *CMAJ*. 2011;183(3):E173-9. doi:10.1503/cmaj.091824
 30. Leow M, Dalan R, Chee C, et al. Latent Tuberculosis in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Progression and Public Health Implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(09):528-532. doi:10.1055/s-0034-1377044
 31. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):670-676. doi:10.1086/427802

32. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-952. doi:10.1164/rccm.200510-1666ST
33. Velasco R, Bruna J. [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue]. *Neurologia*. 2010;25(2):116-131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20487712>. Accessed July 25, 2018.
34. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):443-447. doi:10.1164/rccm.200303-390OC
35. Menzies D, Long R, Trajman A, et al. Adverse Events with 4 Months of Rifampin Therapy or 9 Months of Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis Infection. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):689. doi:10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00003
36. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440-453. doi:10.1056/NEJMoa1714283
37. Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, et al. Association of pulmonary tuberculosis and diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. *PLoS One*. 2015;10(6):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0129312
38. Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1982;3(4):345-353. doi:10.1016/0197-2456(82)90024-1
39. Daintith H, Stevenson IH, O'Malley K. Influence of diabetes mellitus on drug metabolism in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. 1976;13(1):55-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1248919>. Accessed April 10, 2019.
40. Amir Houshang MV, Mohammadpour A-H. Effect of Diabetes Mellitus on the Metabolism of Drugs and Toxins. *J Clin Toxicol*. 2015;05(02):1-8. doi:10.4172/2161-0495.1000233
41. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
42. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):36-41. doi:10.1016/J.AMJOPHARM.2006.03.002
43. Young BA, Lin E, Von Korff M, et al. Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *Am J Manag Care*. 2008;14(1):15-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197741>. Accessed April 8, 2019.
44. Windham BG, Griswold ME, Fried LP, Rubin GS, Xue Q-L, Carlson MC. Impaired Vision and the Ability to Take Medications. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(7):1179-1190. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53376.x
45. Zhang M, Holman CDJ, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:a2752. doi:10.1136/BMJ.A2752
46. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly

(GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1962-1968. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50607.x

47. Esp R. Concentraciones de hemoglobina glucosilada A1c en diferentes tratamientos para la diabetes Concentrations of glycosylated haemoglobin A1c in different treatments for diabetes. 2014:17-22.
48. Hernández-Romieu, Alfonso Claudio; Elnecavé-Olaiz, Alejandro; Huerta-Urbe, Nidia; Reynoso-Noverón N. Análisis de una encuesta poblacional para determinar los factores asociados al control de la diabetes mellitus en México. *Salud Publica Mex.* 2011;53(1):34-39.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000100006. Accessed April 9, 2019.
49. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2(3):247-259. doi:10.1016/j.jceh.2012.05.002