

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE NEUMOLOGIA "DR. ALEJANDRO CELIS"

"Comportamiento bioquímico de la diabetes mellitus en
Pacientes con tuberculosis"

T E S I S

Para obtener el grado de
Especialista en Neumología

PRESENTA

Dra. Ma. Guadalupe Espitia Hernández

Asesor:

Dr. Raúl Cicero Sabido

Tutores:

Dr. Alfredo R. Pérez Romo
Dr. Francisco P. Navarro Reynoso
Dra. Ma. Ernestina Ramírez Casanova
Dr. Gabriel de la Escosura Romero χ

México 2007



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.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.
DIRECCION DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

“Comportamiento bioquímico de la diabetes mellitus en
Pacientes con tuberculosis”

Dr. Francisco González Martínez
Jefe de la División de Enseñanza

Dr. Alfredo R. Pérez Romo
Profesor titular del curso de Posgrado en
Neumología

Dr. Raúl Cicero Sabido
Asesor de tesis.

Saber que se sabe lo que se sabe y que no se sabe lo que no se sabe; he aquí el verdadero saber.

K'ung Ch'iu (Confucio)
551 – 479 AC

A mis padres:
Benjamín χ y Dionicia

A mi familia:
Isabel, Misael, Rosalva, Martha, Ma.Elenaχ, Francisco
Iris Diana, Anais Ixchel, Felipe de Jesús, Dulce Sagrario, Nicol

Especial agradecimiento a

Dr. Alfredo Rafael Pérez Romo
Dr. Raúl Cicero Sabido
Dr. Francisco P. Navarro R.
Dra. Ernestina Ramírez Casanova
Dr. Ángel Ramírez Morales
Dr. Guillermo Cueto Robledo
Dr. Francisco González Martínez
Dr. Antonio García

Con afecto

Dr. José Manuel Conde Mercado
Dra. Yolanda Ortiz Becerra
Dr. Gabriel Fernández Sánchez
Dr. Alfredo Servin Caamaño
Dra. Consuelo Gutiérrez Colín
Dra. Fátima Higuera de Servin
Dr. Javier Toledo Estrada

A todas las personas que han contribuido a mi formación.
Al Hospital General de México.

INDICE

Antecedentes.....	3
Justificación	6
Objetivos	7
Estructura del estudio	8
Material y métodos	10
Descripción de las maniobras	11
Manejo de los datos y estadística.....	12
Resultados	13
Discusión	17
Conclusiones	21
Tablas y figuras	22
Apéndices	29
Referencias	31

ANTECEDENTES.

Tuberculosis y Diabetes

Contrario a la creencia común, la asociación entre diabetes mellitus y el incremento en la susceptibilidad a la infección en general no tiene un apoyo en la evidencia, sin embargo, las infecciones son comunes en pacientes diabéticos y algunas ocurren con mayor frecuencia en ellos.

Pueden presentarse otras infecciones con formas graves que se asocian con un incremento en el riesgo de complicaciones en los pacientes con diabetes.

Diversos aspectos de la inmunidad se alteran en los pacientes diabéticos. Se deprime la función de los leucocitos polimorfonucleares, particularmente en presencia de acidosis, la adherencia leucocitaria, la quimiotaxis de granulocitos y la fagocitosis, actividad bactericida pueden estar afectadas.^{1,2} El sistema de antioxidantes involucrados en la actividad bactericida también puede estar afectado por la disminución en la formación de superóxidos.³ Los datos clínicos acerca de la inmunidad humoral son limitados, pero la respuesta a las vacunas es normal. La respuesta cutánea a antígenos y la medición de la función de los linfocitos T puede estar deprimida.

Sin embargo estos hallazgos han sido investigados in vitro y no han sido totalmente confirmados en estudios clínicos, esta es la evidencia de que el control glucémico influye en la función inmune.⁴ La disminución en la cantidad de monolitos en circulación periférica, la reducción de la fagocitosis y alteraciones en los receptores de superficie pueden contribuir al incremento en la susceptibilidad de los pacientes diabéticos a las infecciones por patógenos intracelulares.^{9,10}

Es incierto que la diabetes sea un factor de riesgo independiente para un aumento en la incidencia y gravedad de las infecciones comunes del tracto respiratorio

inferior.^{5,6} En un metanálisis sobre neumonía en diabetes se determinó que la proporción de muertes asociadas con diabetes es únicamente del 1.3 (95% intervalo de confianza de 1.1 a 1.5 Fine y cols 1996),⁷ de igual forma en un estudio de cohorte retrospectivo no se pudo identificar a la diabetes como un factor significativo para la muerte a 30 días del diagnóstico de neumonía, sin embargo, se identificó un incremento en la susceptibilidad a neumonía.^{5,8}

Se ha reportado que las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, organismos gram negativos y *Mycobacterium tuberculosis* son frecuentes. Y las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* e *Influenza virus* son asociadas a un incremento en la mortalidad y mortalidad en pacientes diabéticos. Se han realizado estudios para comparar las características radiológicas de la tuberculosis en pacientes diabéticos comparándolos con otros pacientes inmunodeprimidos y pacientes sin alteraciones inmunitarias. No se encontró diferencia alguna en la distribución de la infección pulmonar, pero notaron que los pacientes diabéticos e inmunocomprometidos tenían mayor riesgo de presentar múltiples cavernas dentro de una sola lesión y una distribución difusa. Y no se encontró relación significativa entre diabetes mellitus y tuberculosis multilobular.

La hiperglucemia resulta común en pacientes con tuberculosis e inclusive los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus pueden presentar intolerancia a la glucosa al momento del diagnóstico de la infección. Hay estudios que confirman la relación entre la infección pulmonar activa y la intolerancia a la glucosa, destacando que esta se resuelve con tratamiento antituberculoso adecuado.^{11, 12} Esto indica que al igual que las infecciones graves, la tuberculosis activa se relaciona con hiperglucemia transitoria.

Aunado a lo anterior, consideremos que la diabetes mellitus es parte del síndrome metabólico, y que es una entidad en la que se considera cierta carga genética, lo que le confiere susceptibilidad a la acción de diversos factores de riesgo, tales como el sedentarismo y la alimentación rica en grasas y carbohidratos, lo cual propicia a su vez el desarrollo de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, es decir, niveles altos de insulina en la sangre por una

hiperestimulación del páncreas como por resistencia periférica en tejido muscular y adiposo principalmente. Estas concentraciones anormales de la hormona derivan en padecimientos que se encuentran íntimamente ligados entre sí: diabetes, hipertensión arterial, obesidad y aterosclerosis.¹³

Se describe en la literatura que la hiperinsulinemia es el tronco común de estas enfermedades, tienen un componente genético que les confiere susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad, en particular para la diabetes tipo 2,¹⁴ se ha reconocido algunos genes en los cromosomas 2, 6, 10, 11, 15 en población México-Americana y en los cromosomas 1, 5, 12 y 20¹⁵ en la población caucásica que codifican para la enfermedad. Recientemente se identificó y caracterizó el primer gen de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 en el cromosoma 2. Este gen codifica, para una proteína llamada calpaína 10,¹⁶ una proteasa intracelular cuya expresión se ve afectada por el cambio puntual de una base en el intrón 3 del gen, en las células beta del páncreas. Su papel en la fisiopatología aún se encuentra en estudio en modelos animales.

JUSTIFICACION.

La tuberculosis es en la actualidad uno de los principales problemas de salud publica en el mundo con un repunte por su asociación con enfermedades que cursan con alteraciones de la inmunidad, como lo es el caso de la infección por HIV, o en pacientes con inmunosupresión inducida por fármacos como en el caso de pacientes con trasplante y pacientes oncológicos, sin embargo, en el caso de la diabetes mellitus no se ha establecido aun si es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa o la presencia de enfermedad es de forma aleatoria y esta relacionada únicamente con los factores de riesgo inherentes a la exposición con las micobacterias.

Por otra parte aun no esta claro por qué algunos pacientes con tuberculosis y diabetes a pesar de esquemas antituberculosos eficaces no modifican la enfermedad o esta remisión no se completa en los tiempos estándar del tratamiento. Suponemos que existen factores dependientes del control metabólico que repercuten en la inmunidad celular en los pacientes con diabetes mellitus, otra posibilidad que responde a esta interrogante es que la micobacteriosis puede ser ocasionada por otras variedades de micobacterias no tuberculosas con manifestaciones clínicas que no sean las habitualmente descritas en la TB pulmonar y sean causa de afección extrapulmonar.

OBJETIVOS.

General:

Definir los factores de riesgos del huésped, genéticos y ambientales que afecten la ocurrencia e historia natural de la enfermedad.

Específico:

Identificar si existe predisposición a la Tuberculosis directamente relacionada a la Diabetes mellitas e identificar el comportamiento metabólico y secundariamente inmunológico en relación la afección tuberculosis pulmonar en los pacientes diabéticos

Secundarios:

Identificar el patrón radiológico para tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes y compararlo con pacientes inmunocompetentes que cursen con tuberculosis.

Identificar el tipo de micobacterias que causan enfermedad en pacientes diabéticos y determinar si el fracaso al tratamiento es por fármacorresistencia o se trata de micobacterias de otros grupos no tuberculosos.

ESTRUCTURA DEL ESTUDIO.

Diseño del estudio: Cohorte prospectiva, clínico no experimental, Observacional, descriptivo, longitudinal y de maniobra.

A realizar en la Unidad de Neumología "Dr. Alejandro Celis" del Hospital General de México en el periodo comprendido del 1 enero del 2006 al 31 de diciembre del 2006

Elegibilidad.

Se incluirán todos aquellos pacientes que quieran participar en el estudio de forma voluntaria y cumplan los criterios de inclusión al presente estudio dentro del período ya señalado a quienes previa explicación del estudio y firma de consentimiento informado se les realizara una encuesta que incluirá evaluación clínica y toma de muestras hemáticas para completar los exámenes de laboratorio así como telerradiografía de tórax , y también se realizaran las consultas de seguimiento para evaluar tratamiento y comportamiento de la enfermedad mediante la toma de controles radiográficos y bioquímicos descritos para la finalidad del estudio.

Viabilidad del estudio:

El presente estudio no presenta dificultad técnica intelectual o moral para su desarrollo en el Hospital General de México ya que se apega a los procedimientos y normas tanto institucionales, nacionales e internacionales para el diagnostico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar, diabetes mellitus y síndrome metabólico

Consideraciones éticas:

Por el diseño prospectivo, la ejecución del estudio se apega a la última revisión de la declaración de Helsinki 1964, revisada en 1996 en Sudáfrica así como está escrito en la ley general de salud y proyecto de norma oficial mexicana NOM-170-SSA1-1998.

Para efecto de mismo se obtendrá la autorización del paciente mediante la firma de consentimiento informado diseñada para tal efecto. Ver apéndice 1

Equilibrio de beneficios y riesgos

Pensamos que los beneficios para el enfermo son muchos, los riesgos existen como en cualquier procedimiento diagnóstico y se controlaran bajo un estricto nivel de calidad intentándose siempre que los beneficios sean mayores al riesgo. Se prevé que no existe riesgo

Consentimiento informado

El presente estudio por su naturaleza requiere autorización de los participantes.

Confidencialidad de la información

Toda información obtenida de los pacientes será confidencial y únicamente es para fines académicos de investigación

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó la medición de glucosa de ayuno e insulina basal y hemoglobina glicosilada, así como microcopia en expectoración para la detección de BAAR y cultivo de expectoración para diagnóstico y tipificación de micobacterias y evaluación radiográfica del tórax en pacientes con tuberculosis y diabetes a fin de identificar el patrón y la distribución de las lesiones.

A los casos positivos se les realizó cultivo y tipificación de las micobacterias, farmacosenibilidad y FRLP al momento del diagnóstico, baciloscopías de control a los 2, 4 y 6 meses. Determinaciones de glucosa e insulina basal para cálculo índice Glucosa/Insulina al momento del diagnóstico.

Se revisó la morbimortalidad en diabetes mellitus registrada en el Servicio de Neumología del Hospital General durante el periodo correspondiente al estudio para determinar el número de casos de diabetes con proceso infeccioso tuberculoso.

Criterios de inclusión:

Pacientes entre 20 y 60 años que cursen con tuberculosis y con diabetes que quieran participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

Pacientes entre 20 y 60 años que cursen con tuberculosis y con diabetes que no quieran participar en el estudio.

Pacientes que además cursen con diabetes mellitus inducida por fármacos, insulino-dependencia secundaria a pancreatitis, diabetes asociada o como secuela de embarazo, diabetes y tuberculosis asociada a cáncer.

A los pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizaron estudios de laboratorio y análisis microbiológico descrito en la tabla 1

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Sexo Nivel de estudios País de origen: México Síntomas sugestivos de enfermedad Tiempo de diagnóstico de la diabetes	Edad Glucemia de ayuno Insulina sérica de ayuno Índice Glucosa/Insulina Hemoglobina glicosilada Baciloscopia Cultivo para micobacterias ADA PCR

Tabla 1. Descripción de las variables utilizadas

DESCRIPCION DE LAS MANIOBRAS (Técnica de laboratorio)

Se realizara el calculo del Cociente glucosa/insulina basal (G:I) con el siguiente cálculos en base a determinaciones séricas de glucosa e insulina basal (preprandial) ¹⁷

Cociente glucosa / insulina basal (G:I)
$\frac{\text{Glucosa (mg/dl)}}{\text{Insulina (mUI /ml)}}$
Resistencia a la insulina = valores < 4.5

Baciloscopía.- Se hizo frotis de esputo y tinción con Zihel Nielsen para identificación de bacilos

Cultivo de Lowestein Jensen.

Cultivo MGIT para micobacterias tuberculosas y de crecimiento rápido.

La Identificación de las Micobacterias fue realizada por el Departamento de Micobacteriología del Servicio de Neumología Dr. Alejandro Celis del Hospital General de México.

La medición de insulina se realizo en plasma con el método de ELISA los valores normales se reportaron de 6 a 27 mUI/ml.

Los valores de glucosa sérica son reportados en mg/dl.

Ambas determinaciones fueron validadas por el Laboratorio clínico del HGM.

MANEJO DE LOS DATOS Y ESTADÍSTICA.

a.- Esquema de tabulación

Se diseñó un expediente individual cuyos datos se concentraron en una hoja de captura electrónica para su análisis utilizando una matriz de datos del paquete estadístico SPSS versión 12.

b.-Pruebas a utilizar.

Estadística descriptiva.

Se realizó de acuerdo al tipo y distribución de las variables, de tal manera que para variables categóricas y ordinales se usaron frecuencias absolutas, frecuencias relativas y acumuladas. Para las variables numéricas (continua y discreta) se utilizaron marcadores de tendencia central y dispersión siendo media y desviación estándar cuando adoptaron una distribución paramétrica, por otra parte, utilizamos mediana mínimo-máximo y rango cuando adquirió una distribución no paramétrica.

También se utilizó la prueba de Chi cuadrada para la correlación entre grupos.

RESULTADOS.

Se revisaron un total 228 casos nuevos de tuberculosis en pacientes adultos registrados en la clínica de tuberculosis del Servicio Neumología "Dr Alejandro Celis" durante el año 2006, identificándose 61/228 (26.7%) casos con formas extrapulmonares los cuales no se consideraron para este estudio. De los 167/228 (73.67%) casos diagnosticados como tuberculosis pulmonar (ver cuadro 1) 96/228 (42.2%) pacientes fueron considerados como inmunocompetentes con tuberculosis de reinfección, en 45/228 (19.7%) casos la tuberculosis fue la manifestación inicial de la infección por HIV/SIDA y se identificaron 26 pacientes con diabetes que se incluyeron en este estudio. Grafica 1

De estos 26/228 (11.4%) pacientes portadores de diabetes mellitus diagnosticados como tuberculosis (ver cuadro 2) hay que mencionar que en 2/26 (7.70%) casos el diagnostico fue postmortem y 2/26 (7.70%) casos fallecieron por choque séptico durante las primeras dos semanas del diagnostico, por lo que para el presente estudio se incluyeron 22/26 pacientes (84.6%) (ver grafico 2). 8 pacientes cursaron con forma extrapulmonar de la tuberculosis siendo pleural en 3 casos, peritoneal 2 casos, se diagnostico un caso de tuberculosis meníngea y 2 casos de tuberculosis diseminada que incluyo afección pulmonar en forma neumónica, suprarrenal, ganglionar y genitourinaria.

Los 22/228 pacientes incluidos para este estudio corresponden al 9.64%, en comparación con a el binomio VIH/SIDA - M. tb fue del 19.73% (45/228) de los casos registrados durante el año 2006. La incidencia real de neumonías bacterianas en pacientes diabéticos se desconoce. Comparando estos 2 grupos de estudio se encontró que el riesgo relativo para adquirir tuberculosis es mayor en los pacientes VIH/SIDA $p= 0.001$ (IC 95%= 0.2) que se correlaciona con las cifras encontradas en la literatura.

Todos los pacientes diabéticos incluidos en el estudio fueron evaluados conforme a los lineamientos internacionales para el diagnóstico de tuberculosis (ver cuadro 2). En todos los casos positivos se realizó la medición de glucosa de ayuno e insulina basal y se calculó el cociente Glucosa/insulina para determinar si el paciente cursa con hipoinsulinemia, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina durante el proceso infeccioso, y se utilizó la determinación de Hb glicosilada para evaluar el grado de control glucémico durante el periodo de tratamiento; los resultados se registran en la tabla 2.

De esta forma se incluyeron en el grupo de estudio a 14 hombres y 12 mujeres con edad de 51.42 ± 12.2 años y un tiempo promedio de 8.3 ± 3.75 años de ser portadores de Diabetes mellitus clasificada como tipo 2. El 27% no tomaba hipoglucemiantes orales antes del diagnóstico de tuberculosis, el 50% los tomaba en forma irregular y solo el 23% refirió tomarlos conforme a la prescripción médica.

Los principales síntomas de enfermedad fueron fiebre en el 97%, tos 90%, expectoración 69%, dolor pleurítico en 14%, sudoración nocturna 70%, polidipsia 100%, poliuria 100%, pérdida de peso 100%, hiporexia 65%, polifagia 35%, alteraciones neurológicas <5%, malestar general 88%.

Desde el punto de vista radiológico el patrón predominante fue el micronodular en el 67% de los casos, reticulomicronodular en el 11.5%, miliar 14%, derrame pleural en el 10%, se encontraron cavernas en 45% y el 38% de los casos tenía lesiones mixtas (micronodulos y cavernas). No se identificó predominancia sobre algún segmento pulmonar, en 11 casos fueron los lóbulos superiores 4 casos afección bilateral, dos presentaron múltiples focos, 5 casos con afección de 2 lóbulos.

El diagnóstico de tuberculosis no fue diferente al de los métodos utilizados en forma convencional, en el 57.7% la identificación del bacilo se realizó mediante tinción de Ziehl Nielsen en citología de esputo, 23% en citología de líquido de

lavado bronquial por FBC, 11.5% por determinación >70UI de ADA en líquido pleural, 7.7% por determinación de >12UI de ADA en líquido cefalorraquídeo, El PCR en lavado bronquial dio positivo para secuencia de Mtb en el 11.5% y la misma técnica en líquido pleural fue del 3.8%; hay que mencionar que en algunos casos el diagnóstico fue hecho con 2 o más métodos.

La comprobación microbiológica fue mediante la obtención del bacilo en cultivos de MGIT y Lowenstein Jensen, su tipificación fue con prueba de niacina y en los casos de micobacterias no tuberculosas se remitieron al Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica INDRE para su identificación.

Se encontró que 16/22 (73%) fueron clasificadas como *Micobacterium tuberculosis*, 6/22 (27%) como micobacterias atípicas en las que se incluyeron 3 casos de *M bovis*, 2 casos de *M Kansasi* y 1 de *M avium*.

Los resultados del monitoreo metabólico al momento del diagnóstico reportan que 6/22 cursaron con niveles normales o por arriba de lo normal en la determinación de insulina, sin embargo no se realizó medición de proinsulina y péptido C para determinar si esta era biológicamente activa, el resto de los casos presentó niveles muy bajos de insulina (16/22) y en solo en 3 casos se demostró resistencia a la insulina mediante el cálculo del cociente Glucosa/Insulina. Las determinaciones de hemoglobina glicosilada al momento del diagnóstico a los 6 y 9 meses se utilizó para evaluar la memoria metabólica del control glucémico, en vez de graficar las variaciones diarias de la misma, el hallazgo no sorprendente de valores por arriba de 7 mg/dl (que es considerado como control adecuado), traduce que este grupo de pacientes nunca presentó niveles normales de glucosa y esto es atribuible al desequilibrio entre proinflamatorios antagonistas de insulina como respuesta al estrés metabólico y la capacidad de mantener la homeostasis por déficit de la acción de la insulina ya sea por falta de producción, disponibilidad o disminución de los receptores a nivel celular.

A excepción de los 8 casos que fueron hospitalizados para su diagnóstico el resto recibió manejo con hipoglucemiantes orales del tipo glibenclamida y en 4 casos se agregó metformina, las cifras promedio de glucosa fueron de 280 ± 130 mg/dl y el

estado de euglucemia se logro hasta 3 meses después de haber remitido el proceso infeccioso.

20/26 pacientes recibieron tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, en 2 el diagnostico fue por necropsia , 1 paciente abandono tratamiento y se desconoce su estado actual, 2 pacientes fallecieron durante las primeras 2 semanas del diagnostico por complicaciones inherentes a la sepsis, a un año de seguimiento solo un caso ha recaído y actualmente tiene baciloscopias negativas aun esta en tratamiento, 14/22 pacientes negativizaron baciloscopias al término de la fase intensiva y 5/22 tuvieron baciloscopias negativas al tercer mes, no se reportaron casos de MDR o XMDR; únicamente a los casos de tuberculosis pleural se extendió el tratamiento a 12 meses y se agrego estreptomicina. En los casos de micobacterias no tuberculosas se ajusto manejo conforme a la sensibilidad correspondiente. No se registraron casos de toxicidad hepática por antituberculosos, pero se identifico que el 65% de los pacientes presentaron neuropatía periférica, disminución de agudeza visual en el 15% y enteropatía diabética 4% a pesar del uso de tiamina, sin embargo, no fue posible determinar si en estos pacientes las complicaciones fueron secundarias a la quimioterapia antituberculosa o fue exacerbación inherente al deterioro endotelial por el estado de hiperglucemia persistente.

Durante el año de 2006 no se registraron casos de tuberculosis en pacientes diabéticos tipo 1 y diabetes mellitus secundaria, 2 casos de tuberculosis sin confirmación microbiológica, 1 en paciente con linfoma y otro en un paciente con coriocarcinoma que no fueron incluidos en este estudio. Durante este periodo no se registraron casos de asociación VIH/SIDA – M. tb en pacientes diabéticos.

DISCUSIÓN.

La tuberculosis pulmonar a raíz de la infección por VIH/SIDA se ha convertido nuevamente en emergencia de salud pública mundial, el abuso de antibióticos con propiedades antituberculosas ha favorecido un incremento en la resistencia primaria a los antituberculosos de primera línea, con esta situación *Mycobacterium tuberculosis* ha ganado terreno ya que otras poblaciones de pacientes con inmunocompromiso han sido susceptibles a infecciones por cepas más agresivas.

En nuestro país, así como en otros países la diabetes mellitus constituye el principal problema de salud en el rubro referente a las enfermedades crónicas degenerativas, se ha considerado en las últimas 2 décadas como el eslabón final de la disfunción endotelial por el síndrome metabólico, si bien es cierto que las complicaciones cardiovasculares y renales repuntan en los sistemas afectados por esta enfermedad, los procesos infecciosos principalmente el pie diabético, la infección de vías urinarias y las infecciones de tracto respiratorio son las principales causas de comorbilidad y causa de atención médica, se desconoce cuál es la verdadera incidencia de estas patologías. Sin embargo, las infecciones respiratorias por el mayor impacto social y también desde el punto de vista de deterioro orgánico y funcional obligan al paciente a la búsqueda de atención especializada. Tenemos con ello que constituyen la primera causa de atención en los servicios de urgencias y consulta externa; gracias a este comportamiento, a los avances en materia de diagnóstico apoyados en las estrategias nacionales e internacionales para el control y erradicación de la tuberculosis y en las campañas de prevención y control de la diabetes mellitus es como se han podido identificar en fases tempranas la asociación Dm-MTb.

El presente es un estudio observacional de cohorte prospectiva, en el que se identificaron las características y se trató de establecer el comportamiento metabólico de la diabetes ante la infección por tuberculosis. Los resultados no difieren en mucho de los reportados en la literatura internacional en los rubros referentes a presentación clínica y radiológica de la tuberculosis, en nuestro grupo de estudio que si bien es cierto es pequeño y de solo un año, básicamente

podemos encontrar que la tuberculosis se presenta en menos del 3% de diabéticos y constituye el 12% de los casos nuevos de tuberculosis lo que le confiere el rango de factor de riesgo; la infección se presenta en aquellos pacientes con más de 10 años de establecida la enfermedad con mayor frecuencia en pacientes de la quinta década de vida. En esta cohorte no se encontró un factor determinante que predispusiera a padecer la infección, no hubo relación directa al género, no se identificó predominancia laboral o cultural y no hubo un antecedente conjunto de exposición previa a las micobacterias.

Estos resultados concuerdan con las observaciones de Caminero y colaboradores quienes establecen que la infección por *M. tb* ocurre de manera incidental y aleatoria en huéspedes susceptibles.

Nosotros agregamos que estas características de edad y tiempo de evolución de la diabetes confieren un estado de mayor labilidad inmunológica por disminución en la producción de linfocitos Th2 y a la disminución de la adherencia leucocitaria, la quimiotaxis de granulocitos y la fagocitosis como consecuencia de disfunción endotelial propias de la diabetes. Son necesarios extender el tamaño de la cohorte y la realización de pruebas biomoleculares para establecer la interrelación en el mecanismo fisiopatológico.

El aporte de este estudio es que el 30% de los casos de Dm-Mtb corresponden a infecciones por micobacterias atípicas, que si bien es cierto comparten el grupo del *M tuberculosis* y son sensibles a la quimioterapia convencional. Este estudio soporta la teoría de que la alteración inmunológica condicionada por la DM es por alteración en de la inmunidad celular con disminución en la diferenciación de linfocitos cT CD4+ por incremento en los Th1 como respuesta a la IL4 (que no confieren inmunidad) con consecuente disminución en la producción de interferón gama y diferenciación de los Th2 (que se manifiesta por un incremento en la producción de interferon gama). Por otra parte el incremento en el número de neutrofilos circulantes favorece mayor deterioro del endotelio por liberación de elastasas, lo que confiere incremento del estrés oxidativo por la liberación de radicales libres y mediadores de inflamación, con la consecuente formación de productos terminales de glucosilación avanzada, formación de carbonil-

compuestos, disminución de la fibrinólisis e incremento de la hipercoagulabilidad, favoreciendo la dislipidemia aterogénica y el incremento en la Protein Kinasa fracción alfa, dando por resultado vasodilatación dependiente por disminución de la norepinefrina plasmática que incrementa la disfunción endotelial perpetuando por un lado el estado de hiperglucemia que, por si misma, puede inducir la disminución en la función de las células beta del páncreas y exacerbar la resistencia a la insulina como lo sugieren los resultados.

En base al estudio Framingham la resistencia a la insulina puede ser definida como una respuesta anormal a la insulina endógena o exógena, en la que la respuesta a la glucosa puede ser anormal o conservada en discordancia a las concentraciones de insulina. Los trabajos de Rothman, Mangusson y Clide sobre el transporte y fosforilación de la glucosa sugieren que este mecanismo también es desencadenado por infección, estrés, obesidad, embarazo, uremia, acromegalia y glucocorticoides exógenos (estados en los cuales también son frecuentes las infecciones por *M tuberculosis*). Con estos factores se establece que el daño endotelial disminuye la disponibilidad de glucosa en el espacio intracelular creando un falso estado de hipoglucemia celular que activa la liberación de glucagon y epinefrina con activación del catabolismo proteico. Creándose un círculo vicioso entre infección, hiperglucemia, disfunción endotelial con la subsiguiente resistencia a la insulina.

En la mayoría de los casos los fundamentos precisos para el enlace entre la resistencia a la insulina y estos hallazgos no está todavía definido. Es probable que las altas concentraciones séricas de insulina estimulen vías específicas de respuesta y que esta ruta sea la que menos interfiera con el transporte de glucosa. Esto puede ocurrir mediante la activación de los receptores de insulina semejantes al factor 1 de crecimiento (IGF-1) o a la activación de los receptores híbridos formados por los enlaces covalentes de las subunidades de los receptores homólogos para IGF-1 e insulina.

¿Es acaso este mecanismo el responsable de que el 86% de la población de este estudio siendo clínicamente diabéticos tipo 2, durante el periodo de infección por micobacterias se comporten metabólicamente como diabéticos tipo 1, y que

únicamente el 14% conserven un estado previo de resistencia a la insulina como parte de la fisiopatología habitual de la diabetes mellitus?

Hacen falta mas estudios a nivel molecular para poder responder esta interrogante, pero, en base a los resultados obtenidos podemos categóricamente decir que ante esta respuesta es importante la tipificación temprana de las micobacterias para modificar en caso necesario la quimioterapia empleada, y con ello evitar fracasos terapéuticos y la farmacorresistencia. Considerar que aunque la afección pulmonar es aun la principal manifestación de tuberculosis, el incremento en el promedio de vida, las modificaciones al estilo de vida tendientes a la obesidad y al sedentarismo, el surgimiento de otros estados de inmunodepresión adquiridos y la aparición de cepas virulentas e incremento de la resistencia primaria de las micobacterias, hacen que se incremente el porcentaje de formas extrapulmonares de la enfermedad.

Se debe de considerar que el tratamiento con insulina exógena debe ser la primera opción para el control del estado de hiperglucemia y con ello evitar el daño a la vasa vasorum y las neuropatías asociadas; es decir con ello se pretende disminuir el coste orgánico del deterioro funcional por descontrol metabólico persistente, (a la fecha hay disponibles en el mercado farmaceutico insulinas de degradación endovascular no renal tipo lispro para uso en pacientes diabéticos con insuficiencia renal incipiente) y que se requiere la realización de cálculos y mediciones simples como el HOMA (índice estandarizado de la homeostasis) disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos y el Cociente Glucosa/insulina para identificar los casos en los que exista resistencia a la insulina y con ello adecuar un tratamiento individualizado a base de hipoglucemiantes orales del tipo glibenclamida y esquemas en caso necesario, que incluyan metformina en pacientes seleccionados donde se demuestre que no existe daño renal, gastropatía diabética, o que la quimioterapia tuberculosa incluya amino glucósidos con la finalidad de evitar los efectos adversos de los fármacos (perdida de peso, acidosis láctica, diarrea crónica, deshidratación). Hay que

considerar también que el uso de complejos vitamínicos específicamente la tiamina para evitar la neuropatía por antituberculosos debe ser reforzada en los pacientes diabéticos y que el principal coadyuvante es el adecuado control metabólico.

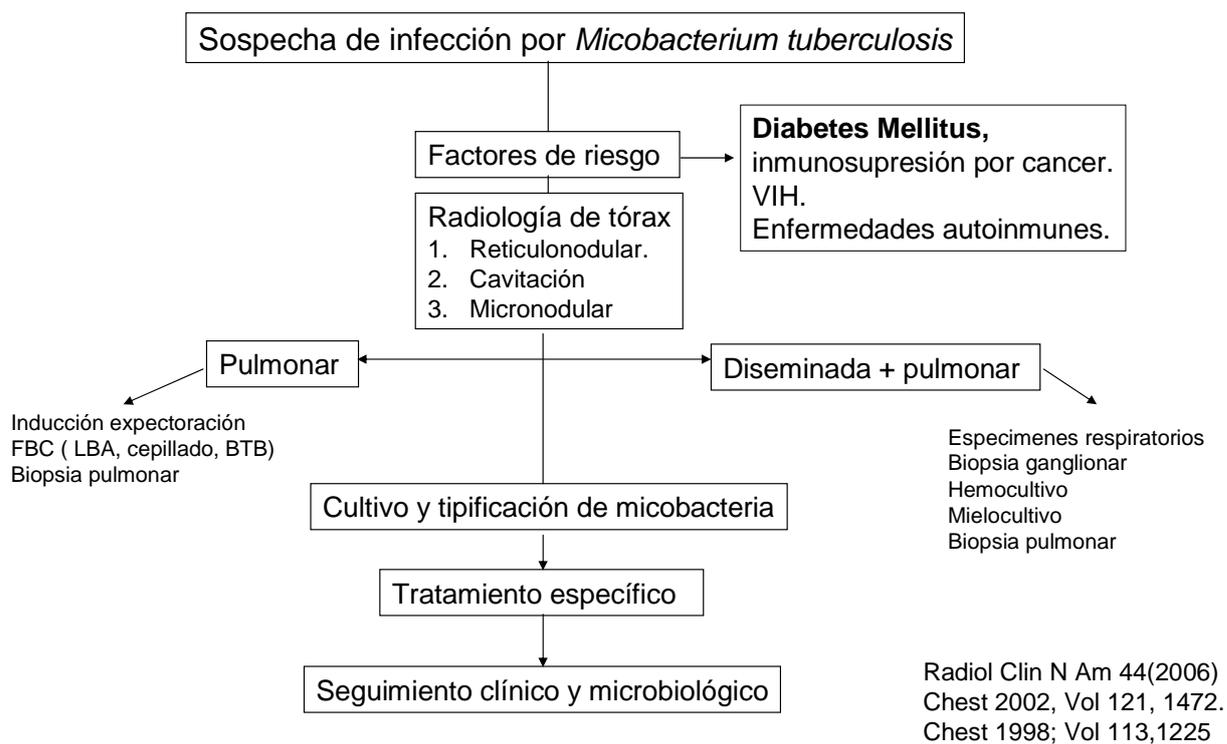
En nuestra cohorte la mortalidad fue del 9%, sin embargo, aun con la disponibilidad de métodos de diagnóstico altamente sensibles, la clínica continua siendo el pilar en el diagnóstico de tuberculosis, para evitar que el diagnóstico sea realizado por estudio anatomopatológico.

CONCLUSIONES.

1. En el Hospital General de México se diagnostica un caso nuevo de tuberculosis cada 30 hrs.
2. El riesgo relativo para la infección por micobacterias es menor en los pacientes diabéticos comparados con los pacientes portadores de VIH/SIDA $p= 0.001$ (IC 95%= 0.2).
3. El 12% de los casos de tuberculosis ocurre en pacientes diabéticos lo que le confiere rango de factor de riesgo.
4. La diabetes mellitus no es un factor predisponente para micobacteriosis ya que constituye <3% de las infecciones en este tipo de pacientes. (según reporte epidemiológico de la Secretaria de Salud 2006)
5. La forma neumónica continua siendo la mas frecuente.
6. El 30% de los casos diagnosticados como tuberculosis en pacientes diabéticos corresponde a micobacterias no tuberculosas.
7. En este estudio no se identifico una presentación radiológica patognomónica.
8. El 86% de los pacientes diabéticos tipo 2 incluidos en este estudio se comportaron bioquímicamente como diabéticos tipo 1 durante el proceso infeccioso.
9. La resistencia a la insulina descrita en la literatura internacional, se encontró en el 14% de los casos, el uso de metformina está indicado para mejorar el control metabólico, sin riesgo de los efectos secundarios del fármaco.
10. El empleo de la insulina exógena debe ser considerada como de primera línea en el tratamiento de los pacientes diabéticos con tuberculosis.
11. No se identifico farmacoresistencia en este grupo de estudio.
12. La mortalidad reportada en esta serie de casos es del 9%.

TABLAS Y FIGURAS.

Cuadro 1.- Abordaje diagnostico de las infecciones por micobacterias.



Cuadro 2 MTb en el HGM 2006

- 228 casos nuevos de tuberculosis
- Un caso nuevo cada 30 hrs
- 61 casos formas extrapulmonares
- 96 casos forma pulmonar
- 26 pacientes con DM2
- 45 manifestación inicial de HIV/SIDA

Fuente: Clínica de Tb de la unidad de Neumología Dr. Alejandro Celis

Tabla 2.- Registro de resultados de las mediciones bioquímicas y evolución clínica.

Caso	Glucosa en ayuno mg/dl	Insulina Basal mUI/ml	G/l	Hbg inicio	Hbg 6 meses	Hbg 9 meses	Evolución
1	160	11	14.54	10	11	7.5	Curación
2	317	2	158.5	10	14	11	Curación
3	204	3.2	63.75	12	16	10	Curación
4	115	10.3	11.16	11	9.5	6	Curación
5	350	11.3	31.8	14	12	10	Curación
6	210	2	105	14	14	14	Curación
7	208	0.2	1040	11	10	8	Curación
8	158	4.8	32.91	11	9	10	Curación
9	215	2.1	102.38	8.5	10	6.5	Defunción
10	350	1.5	233.33	16	-	-	Defunción
11	410	55	7.45	13	-	-	Curación
12	81	21.5	3.76	9.5	11	7	Curación
13	113	38	2.97	12	12	9	Curación
14	180	29	6.20	9.5	13	11	Curación
15	182	37	4.91	10.5	11	9	Abandono
16	265	4.5	58.88	12	-	-	Curación
17	285	38	7.5	13	10	10	Curación
18	240	1.2	200	8	5.5	9	Curación
19	197	2.7	72.96	9	9.5	9	Curación
20	168	50	3.36	10.5	12	8	Curación
21	360	0.7	514	9.5	13	11	Curación
22	290	2.3	126	12	10.5	13	Curación

La resistencia a la insulina se determina cuando el cociente o índice de Glucosa/insulina es < 4.5

*Fuente: Expediente clínico

Grafico 1. **Formas de presentacion de la tuberculosis**

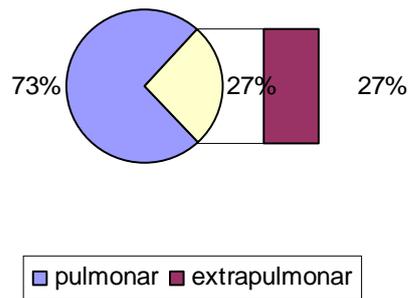
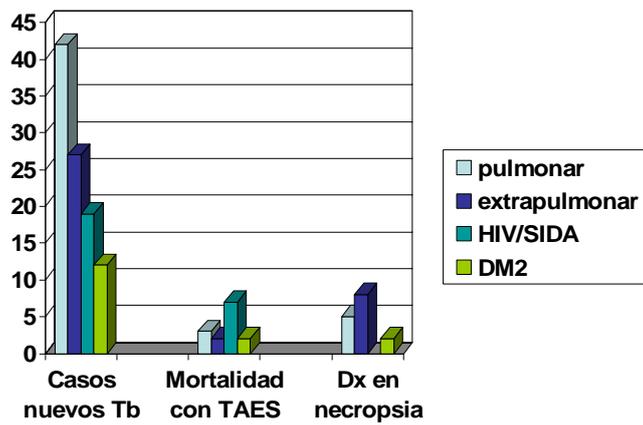
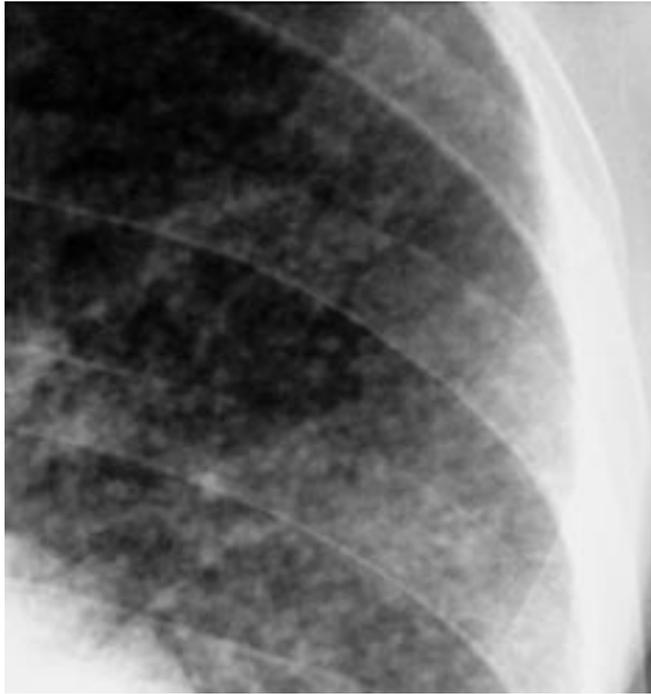


Grafico 2. **Tb en el HGM 2006**



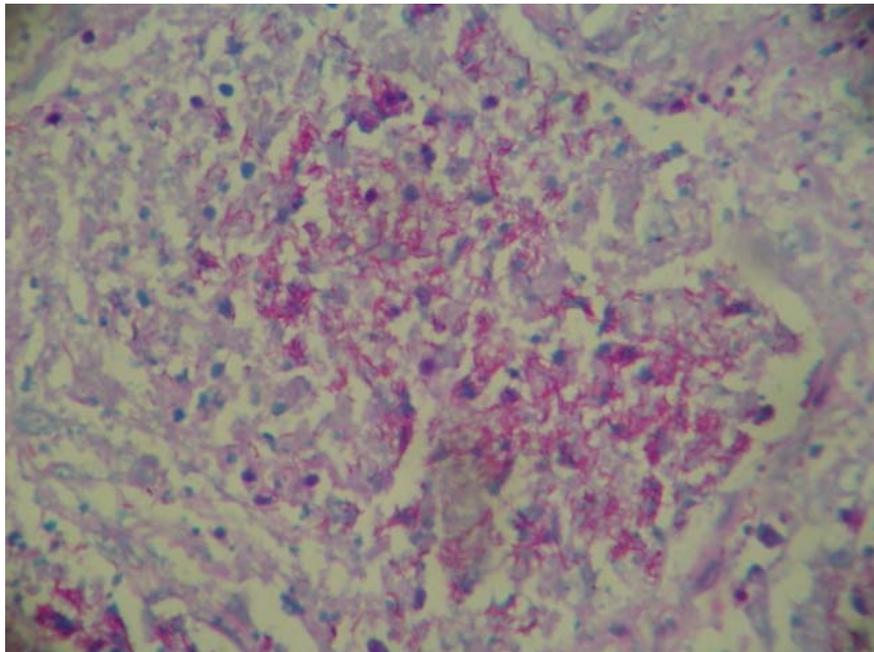
Fuente: Clínica de Tb de la unidad de Neumología Dr. Alejandro Celis



Fotografía 1. Patrón miliar en tuberculosis.



Fotografía 2. Pulmón de una mujer de 65 años con historia de 15 años de Diabetes mellitus, al corte macroscópico se observan focos neumónicos con caseum y múltiples cavitaciones en su interior, sugestivas de neumonía tuberculosa. Hay también zonas de antracosis.



Fotografía 3 Tinción ZN, donde se observa un granuloma con múltiples bacilos tuberculosos en su interior. La microfotografía corresponde al caso anterior.

APENDICES.-

Características generales de las Diabetes Mellitus Primarias

	DM (Tipo 1)	DM (Tipo 2)
Edad de inicio	Generalmente < 30 años	Generalmente > 40 años
Estado nutricional	Normal o bajo peso	Obesos o normales
Síntomas clínicos	Inicio agudo	Inicio insidioso
Tendencia a acidosis	Alta	Solo en estrés
Nivel insulinemia	Bajo	Normal o alta
Respuesta terapéutica	Insulino dependencia	Dieta, hipoglicemiantes orales. Insulina (por fracaso a drogas orales)

Patogenia de las Diabetes Mellitus Primarias

	DM tipo 1	DM tipo 2
Asociación a HLA	DR3, DR4, DRA Arg 52, DQB No Arg 57	No
Concordancia gemelos	< 50%	> 90%
Anticuerpos antivirales	Algunos	No
Anticuerpos antinsulares	90%	No
Asociación a obesidad	No	Si
Defecto endocrino	Déficit insulina	Resistencia insulínica + defecto de secreción
Histología islotes	Insulitis Atrofia	Hialinosos Amiloidosis

DEFINICIONES OPERACIONALES DE LA TUBERCULOSIS

Baciloscopía negativa. A la demostración de ausencia de bacilos acido-alcohol resistentes en la lectura de 100 campos de frotis de la expectoración, o cualquier otro espécimen.

Baciloscopía positiva, a la demostración de uno o mas bacilos acido-alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración o de cualquier otro espécimen.

Caso de tuberculosis, a la persona en quien se establece el diagnostico de tuberculosis y se clasifica en caso confirmado o caso no confirmado, por bacteriología o histopatología

Caso de tuberculosis confirmado, al enfermo cuyo diagnostico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopía, cultivo o histopatología.

Caso de tuberculosis no confirmado, al enfermo en quien la sintomatología, signos físicos y elementos auxiliares de diagnostico, determinan la existencia de tuberculosis con resultado bacteriológico negativo, en niños no se requiere de estudio bacteriológico o histopatológico.

Caso nuevo, al enfermo en quien se establece el diagnostico de tuberculosis por primera vez.

Caso probable, a toda persona que tiene tos con expectoración o hemoptisis, sin importar el tiempo de evolución y capaz de producir una muestra de esputo, en niños, tos, con o sin expectoración, durante dos o mas semanas.

Cultivo negativo, a la ausencia de colonias de bacilos acido-alcohol resistentes, después de nueve semanas de observación.

Cultivo positivo, a la demostración de colonias con características del complejo *Mycobacterium tuberculosis*

Curación, al caso de tuberculosis en el que desaparecen los signos clínicos y tiene baciloscopía negativa en los dos últimos meses o cultivo negativo al final del tratamiento

Diabetes mellitus, esta caracterizada por hiperglicemia, resistencia a la insulina y una disminución relativa de la secreción de insulina

Examen bacteriológico, a la baciloscopía o cultivo de la expectoración o de otros especímenes.

Fármacoresistencia, al concepto microbiológico en el cual un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, aislado en un enfermo, no es susceptible a la acción de uno o varios fármacos antituberculosos.

Fracaso al tratamiento, a la persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término de tratamiento confirmada por cultivo, o a quien después de un período de negativización, tiene baciloscopía positiva confirmada por cultivo.

Grupos de alto riesgo, al grupo que comprende personas con inmunodepresión o en contacto con animales bovinos enfermos de tuberculosis o aquellas que estén en riesgo epidemiológico.

Infección tuberculosa, a la persona con PPD(+), sin manifestaciones clínicas de enfermedad.

Inmunocompetencia, al estado normal del sistema inmunológico, que se traduce en resistencia a las infecciones.

Inmunocompromiso, a la condición patológica en la que el sistema inmunológico juega un papel importante ya sea por exceso o deficiencia de su función.

Inmunodepresión, al estado anormal del sistema inmunológico, que se traduce en disminución de la resistencia a infecciones.

Multitratado, al enfermo que ha iniciado y sostenido dos o más tratamientos antituberculosos, por lo menos durante un mes o más.

Prueba de susceptibilidad antimicrobiana, a la técnica de laboratorio que permite detectar si el crecimiento del bacilo tuberculoso es inhibido por un fármaco.

Quimioprofilaxis, a la administración de fármacos antituberculosos, a contactos que lo requieren, con objeto de prevenir la infección primaria o la aparición de enfermedad tuberculosa.

Reactor al PPD, a la persona que a las 72 horas de aplicar el PPD, presenta induración intradérmica de 10 mm o mas, en el sitio de la aplicación de 2UT de PPD RT 23. En menores de cinco años con o sin BCG, recién nacidos y niños desnutridos y personas inmunodeprimidas, se considera reactor a quien presente induración de 5 mm o mas.

Recaída, a la presencia de signos o síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación.

Retratamiento, al tratamiento que instituye el medico especialista a un enfermo de tuberculosis farmacorresistente, basado en el resultado del estudio de susceptibilidad antimicrobiana y avalado por el Comité Estatal correspondiente.

Resistencia a la insulina, puede ser definida como una respuesta anormal tanto a insulina endógena como exógena, en la que la respuesta a la glucosa puede ser anormal o conservada.

Termino de tratamiento, al caso de tuberculosis que ha completado el esquema de tratamiento, han desaparecido los signos clínicos y no se realizó baciloscopía o cultivo al finalizar el tratamiento.

Tratamiento estrictamente supervisado, al que administra el personal de salud o personal comunitario capacitado por personal de salud, quien debe confirmar la ingesta y deglución del fármaco para garantizar el cumplimiento del tratamiento

Tratamiento primario acortado, al tratamiento que comprende la administración de cuatro fármacos en 60 dosis durante la fase intensiva y dos fármacos en 45 dosis durante la fase de sostén.

Tuberculosis, a la enfermedad infecciosa, generalmente crónica, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*), que se transmite del enfermo al sujeto sano por inhalación de material infectante, ingestión de leche de vaca infectada por dicho complejo, contacto con personas enfermas bacilíferas o animales bovinos enfermos.

Tuberculosis multirresistente, al tipo de fármacoresistencia en la cual un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis* no es susceptible a la acción de isoniacida ni de rifampicina, administradas simultáneamente.

REFERENCIAS

1. Valerius NH, Eff C, Hansen NE, et Al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982;211:463-7
2. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34
3. Muchova J, Liptakova A, Orzaghova Z, et al. Antioxidant systems in polymorphonuclear leucocytes of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;88:1011-6
4. Gallacher SJ, Thompson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmel CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995;12:916-20.
5. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus: pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96
6. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the etiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4
7. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41
8. Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection: community based study. *Arch Intern Med* 1997;157:2190-5
9. Geisler G, Almdal T, Bennedsen J, et al. Monocyte functions in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982;90:33-37
10. Glas EJ, Stewart J, Matthews DM, et al. Impairment of monocyte "lectin-like" receptor activity in type I (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1987;30:228-231
11. Mugusi F, Swai ABM, Alberti KGMM, McLarty DG. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. *Tubercle* 1990;71:271-276
12. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:135-138
13. Kopelman, Peter G. Obesity as a medical problem. *Nature* Vol 404(6778) 6 april 2000 pp635-643
14. Neel, JV.: Diabetes Mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress". *Am J. Hum Genet.* 1962; 14: 353-62
15. Permutt MA, Hattersley AT. Searching for type 2 diabetes genes in the post-genome era. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2000 11: 383-393.
16. Horikawa Y, Oda N, Co, Ni, et al: Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 2000 26; 16: 3-175

17. Espitia H. Ma. Guadalupe, Montiel Dolores, y Cols. Determinación de resistencia a la insulina con la validación de nuevos métodos diagnósticos, UNAM, HJM, 2005
18. NOM-006SSA2-1993 Para el diagnóstico y manejo de la tuberculosis
19. NOM-168-SSA1-1998, Del expediente clínico
20. NOM-170-SSA1-1998, De la investigación clínica en humanos
21. Palomino y cols Tuberculosis 2007, Flying publishing. BSK net.
WWW.tuberculosis2007texto.com