

Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012

Cynthia Mendoza León^{1,2}

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mal controlada y la resistencia a fármacos antituberculosos. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, donde se estudió un grupo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis, durante el periodo 2010-2012. Se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de DM2, investigándose su nivel de control glicémico (hemoglobina glicosilada), así como sus pruebas de sensibilidad a medicamentos para la tuberculosis. **Resultados:** Se revisó un total de 1 083 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar (casos nuevos nunca tratados), de los cuales 79 (7,3 %) tenían a la vez el diagnóstico de DM2, el 79,7 % (n = 63) presentaba un mal control glicémico. Asimismo, el 45,6 % (n = 36) presentaba resistencia a uno o más fármacos antituberculosos. La asociación estadística (chi-cuadrado) entre las variables DM2 mal controlada y tuberculosis resistente, nos dio un resultado de $P = 0,870$. **Conclusiones:** No se encontró asociación entre el mal control glicémico en los pacientes con DM2 y el desarrollo de tuberculosis resistente a drogas antituberculosas.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Drogorresistencia. Tuberculosis pulmonar.

1. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

2. Servicio de Neumología. Hospital Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad de alta prevalencia, morbilidad y mortalidad en el mundo y en nuestro país. En 1993, la Organización Mundial de la Salud la declaró una emergencia mundial, dada la aparición de cepas farmacorresistentes^{1,2}. La TB es la segunda causa de muerte en el mundo, matando cerca de dos millones de personas cada año³. La desnutrición, el hacinamiento, las malas condiciones higiénicas, la infección por el VIH, los inmunosupresores, la DM2, el estrés, la silicosis, el alcoholismo, la drogadicción y la indigencia, entre otros factores, aumentan la susceptibilidad de las personas a la enfermedad^{4,5,6}.

La TB puede estar asociada a otras enfermedades, las más comunes en huéspedes comprometidos con TB pulmonar son la infección por VIH, DM2 y varios tipos de neoplasia⁷. Respecto a la DM2, el incremento observado en los últimos años en su prevalencia^{8,9}, ha repercutido de manera importante en la dinámica de la TB, de tal manera que estudios recientes muestran que el 10 % a 30 % de los pacientes con TB también padecen DM2, afectando principalmente a países en vías de desarrollo, y funcionando como elemento generador de cepas de TB farmacorresistente^{10,11}.

Numerosos estudios han publicado la alta prevalencia de la TB entre pacientes con DM2, con una mayor prevalencia de TB en diabéticos que en quienes no lo son. Las alteraciones inmunes presentes en los pacientes diabéticos, sobre todo en los mal controlados, predisponen a una susceptibilidad mayor y a una forma más severa de TB. La asociación entre las infecciones de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y DM2 se ha informado en una serie de publicaciones en distintas poblaciones¹², en cohortes^{13,14,15}, en lo referente a respuesta inmune¹⁶, estudio de complicaciones clínicas^{17,18}, y resistencia al tratamiento¹⁹.

El presente estudio busca establecer la existencia de una asociación entre el control glicémico de la DM2 y la TB resistente, buscando estrategias de intervención en este grupo de pacientes para mantener un control metabólico adecuado, que permita a la vez reducir

la incidencia y la gravedad de la infección por TB resistente.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio es observacional y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de TB (casos nuevos), y de estas se seleccionaron las de los pacientes con diagnóstico de DM2, investigándose su nivel de control glicémico (hemoglobina glicosilada) al momento del diagnóstico de TB, asimismo, se obtuvieron del Instituto Nacional de Salud las pruebas de sensibilidad. Se incluyó al total de pacientes que ingresaron al programa de TB del Hospital Daniel Alcides Carrión, durante el periodo 2010-2012.

Tabla 1. Definiciones.

Tuberculosis	
Monorresistente	Resistente a solo un fármaco antituberculoso.
Polirresistente	Resistencia a dos o más fármacos antituberculosos, pero no al núcleo primario.
Multidrogorresistente	Resistente a isoniacida y rifampicina.
Extensamente resistente	Resistente a isoniacida, rifampicina, más un aminoglucósido de segunda generación, más una quinolona.
Totalmente resistente	Resistente a todos los fármacos antituberculosos.
DM2	
Controlada	Nivel de HbA1c menor o igual a 7 Glicemia <126 mg/dl en ayunas.
No controlado	Nivel de HbA1c mayor a 7 Glicemia ≥126 mg/dl en ayunas.

Para el registro de los datos se utilizará el sistema estadístico SPSS versión 15. Para el análisis estadístico los datos serán sometidos a las medidas de tendencia central y chi cuadrada.

RESULTADOS

Se revisó un total de 1 083 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TB pulmonar casos nuevos nunca tratados entre los años 2010 y 2012, de

los cuales 79 casos (7,3 %) tenían a la vez diagnóstico establecido de DM2.

En cuanto a las características de la población, encontramos que el porcentaje de presentación entre el sexo femenino fue 49,4 % (n = 40). En la tabla 2 podemos observar la distribución de casos por grupos etarios.

Tabla 2. Descripción de la población con TB pulmonar y DM2 según edad.

Grupo de edad	n	Porcentaje
<20 años	1	1,3 %
20-29	2	2,5 %
30-39	4	5,1 %
40-49	20	25,3 %
50-59	30	38,0 %
≥60 años	22	27,8 %
Total	79	100 %

Se encontró que el 79,7 % (n = 63) de pacientes con DM2 y TB estaban mal controlados (según control glicémico). De los 79 casos el 45,6 % (n = 36) presentó resistencia a los fármacos antituberculosos: monorresistente 22,2 % (n = 8), polirresistente 19,4 % (n = 7) y MDR 58,3 % (n = 21).

En este estudio no se encuentra asociación ($p = 0,870$) entre el buen o mal control glicémico y la presentación de TB resistente o sensible, esto se atribuye a que la diabetes mellitus por sí misma es una enfermedad que altera la respuesta inmune celular de los macrófagos y linfocitos, con alteración en la producción de perforinas, granzimas y granulinas y la producción de citocinas como IFN- γ , IL-6 y TNF α , que activan las funciones de los macrófagos. Estas alteraciones en los pacientes con DM2 juegan un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a *M. tuberculosis* independientemente del control glicémico.

Tabla 3. Distribución de frecuencia según resistencia a cada fármaco antituberculoso.

Medicamentos	n
Isoniacida	32
Rifampicina	21
Estreptomina	17
Etambutol	6
Etionamida	4
Ciprofloxacino	4
Pirazinamida	3
Cicloserina	1
Kanamicina	1
Capreomicina	1
Total	90

Tabla 4. Distribución de frecuencia según patrón de resistencia y control glicémico en pacientes con TB y DM2.

Control de DM2	Sensibilidad			
	TB resistente		TB sensible	
	n	%	n	%
DM2 controlado	7	43,75	9	56,25
DM2 no controlado	29	46,04	34	53,96

Tabla 5. Distribución de frecuencia según patrón de resistencia y control glicémico en pacientes con TB y DM2.

Control de Diabetes	Patrón de resistencia						Total
	MDR		Monorresistente		Polirresistente		
	n	%	n	%	n	%	
DM2 controlado	4	57	2	29	1	14	7
DM2 no controlado	17	58	6	21	6	21	29

DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la TB es una de las enfermedades infecciosas más importantes para la salud pública. Tanto la fármacorresistencia como la asociación con el VIH se han ubicado como dos elementos importantes en el resurgimiento de la TB. Entre las enfermedades transmisibles, a nivel global, la TB es la segunda causa de muerte asociada a un solo agente infeccioso, llevando a la muerte a alrededor de dos millones de personas cada año, y las tendencias en las notificaciones de casos de TB indican que la incidencia global de TB está creciendo (0,4 % por año)²⁰. Sin embargo, el incremento en la prevalencia de DM2 observado en los últimos años, ha repercutido de manera importante en la dinámica de la TB, de tal manera que estudios recientes muestran que el 10 % a 30 % de los pacientes con TB también padecen DM2, afectando principalmente a países en vías de desarrollo y funcionando como elemento generador de cepas de TB farmacorresistente¹⁹.

La OMS estima que el número global de personas con DM2 se duplicará para el 2030 como consecuencia del envejecimiento de la población y la urbanización, principalmente en países en desarrollo¹⁰.

La DM2 relacionada con la TB representa actualmente un problema sinérgico, impulsado por dos epidemias simultáneas. Numerosos estudios han publicado la alta prevalencia de la TB entre diabéticos, con una mayor prevalencia de TB en diabéticos que en quienes no lo son. Las alteraciones inmunes presentes en estos pacientes, sobre todo en los mal controlados, predisponen a una susceptibilidad mayor y a una forma más severa de TB. Una asociación entre las infecciones de TB-MDR y DM2 se ha informado en una pequeña serie de pacientes hospitalizados. Existe la necesidad de más investigaciones concluyentes en diferentes poblaciones¹⁹.

Hay una creciente evidencia de que la DM2 es un importante factor de riesgo para la TB y podría afectar la presentación de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Varios estudios caso-control han

demostrado que las probabilidades de desarrollar TB en pacientes diabéticos varían de 2,44 a 8,33 en comparación con los pacientes no diabéticos, por lo tanto la combinación de TB y DM2 representa una amenaza para la salud mundial²⁰.

La respuesta inmune celular juega un papel importante en la protección contra *M. tuberculosis*, se ha descrito exhaustivamente el papel de los macrófagos y linfocitos CD4+ y CD8+ en dicha protección: los macrófagos son los responsables de la fagocitosis y muerte de *M. tuberculosis* mediante mecanismos como la producción de óxido nítrico (NO) y enzimas lisosomales, mientras que los linfocitos CD4+ y CD8+ ejercen actividad bactericida mediante la producción de perforinas, granzimas y granzimas y la producción de citocinas como IFN- γ , IL-6 y TNF α que activan las funciones de los macrófagos. Por otro lado, las evidencias que indican que la DM2 es un factor de riesgo para la infección y desarrollo de TB se pueden explicar, en parte, porque entre los factores que predisponen a esta susceptibilidad, se encuentran importantes alteraciones inmunológicas. Así, se han documentado diversos defectos principalmente en los mecanismos del sistema inmune innato en los pacientes con DM2. Uno de ellos es el sistema del complemento, un componente fundamental de la respuesta inmunitaria en contra de diversos microorganismos cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y la lisis celular.

Se ha observado que las altas concentraciones de glucosa en los pacientes con DM2, correlaciona con alteraciones en la fagocitosis y la prevalencia de las infecciones respiratorias, aunque se desconocen los mecanismos inmunológicos y bioquímicos involucrados. Chen YH *et al*, encontraron que los altos niveles de glucosa alteran la actividad bactericida asociada a la producción de NO. Aunque en general se ha reportado la producción espontánea de TNF α , IL-6 e IL-8 en los pacientes con DM2, también se han observado cambios por la DM2 en la producción de citocinas que afectan, tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa.

Con respecto a la respuesta inmune adaptativa en DM2, se conoce que la producción de anticuerpos es normal. Stalenhoef JE *et al*, reportaron que las

células de sangre periférica de pacientes con DM2 produjeron menores cantidades de IFN- γ hacia estímulos no específicos en comparación con sujetos no diabéticos, sugiriendo que la falta de producción de IFN- γ en los pacientes con DM2 juega un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a *M. tuberculosis*²¹.

Las manifestaciones radiológicas en pacientes con TB pulmonar asociadas a DM2 son diferentes a las de los pacientes no diabéticos, hay lesiones más extensas y de múltiples localizaciones en los primeros. Sosman MC *et al* y Pérez-Guzmán C *et al*, reportaron que las manifestaciones radiológicas en casos de TB-DM2 mostraron un mayor número de cavidades y lesiones en los lóbulos inferiores, que las descritas en pacientes sin DM2²². Por otra parte, con respecto a las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con TB-DM2, algunos reportes sugieren que existe mayor severidad sintomatológica en estos pacientes, por ejemplo, en el estudio realizado por Restrepo BI *et al*, se observó que los pacientes con TB-DM2 presentaron mayor severidad en los signos como tos, hemoptisis y fiebre, así como mayor número de cavitaciones en la radiografía de tórax, con respecto a los pacientes sin DM2. Sin embargo, existe controversia en torno a este aspecto ya que en otro estudio no se encontraron diferencias en la severidad de la TB, como se observó en el estudio realizado en Indonesia por Alisjahbana B *et al*, donde se reporta que los pacientes con TB-DM2 son más sintomáticos, pero los estudios bacteriológicos y radiológicos no demuestran mayor severidad de la enfermedad con respecto a los pacientes con TB sin DM2²³. En cuanto a la eficacia del tratamiento antituberculoso, existen estudios con evidencias de una menor eficacia de tratamiento antituberculoso en pacientes con DM2. Otros autores encontraron que los niveles de rifampicina en el suero están disminuidos en los pacientes con DM2-TB, y en este mismo trabajo se investigó la farmacocinética en pacientes con TB con y sin DM2. Los resultados de ese estudio mostraron que la disminución de los niveles plasmáticos de rifampicina en los pacientes con TB-DM2 no se debió al uso de fármacos hipoglucemiantes como la glibenclamida, pero en cambio se correlacionó con mayor peso corporal e hiperglucemia en los pacientes con TB-DM2. Estos datos sugieren la necesidad de la adecuación de las dosis de fármacos en pacientes obesos y del

adecuado control glicémico²⁴.

En conclusión, y según los resultados encontrados, la DM2 por sí misma es un factor de riesgo para TB drogorresistente independientemente del adecuado control glicémico, por lo cual se recomienda prevención primaria de esta enfermedad mejorando los estilos de vida de la población con mayor susceptibilidad de desarrollar esta patología metabólica. Se propone un tamizaje sistemático de DM2 en todos los pacientes con TB.

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés respecto al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Moreno R. Incidencia de recaída y factores de riesgo asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007;45(4):335-42.
2. Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat Rev Microbiol.* 2003;97-105.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet.* 2003;362:887-99.
4. Ríos Hipólito M, Suarez Nole C, Muñoz Cope D. Factores asociados a tuberculosis en Lima Este Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2002;19(1):35-8.
5. Caminero Luna J, Farga V. Tuberculosis. Chile: Editorial Mediterraneo; 2011 p.148-52.
6. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Eng J Med.* 2006;355:1539-50.
7. Ezung T, Devi NT, Singh NT. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus – a study. *J Indian Med Assoc.* 2002;100(6):376,378-9
8. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus Geneva: World Health Organization; 1999.
9. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care.* 2012;35(supplement 1):S11-S63.
10. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27:1047-53.
11. Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prebaleance of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;10(5):300-8.

12. Calvet H, Yoshikawa T. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):2-32.
13. Coker R. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ*. 2006;332:85-7.
14. Jiménez-Corona ME. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68:214-20.
15. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):634-9.
16. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, Salinas A, Rahbar MH, Mora F, et al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clin Infect Dis*. 2008;47:634-41.
17. Delgado J, Seclen SS, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered*. 2006;17(3):132-40.
18. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11-12):888-93.
19. Pérez-Navarro L, Fuentes-Domínguez F, Morales-Romero J, Zenteno-Cuevas R. Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. *Gac Méd Méx*. 2011;147:219-25.
20. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46.
21. González-Hernández Y, Sada DE, Escobar-Gutiérrez A, Muños TM, Torres RM. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias México*. 2009;22(1):48-55.
22. Pérez-Guzmán C, Torres Cruz A, Villarreal-Velarde H. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:455-61.
23. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:428-35.
24. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern México. *Diabetes Care*. 2004;27:1584-90.

Correspondencia:

Cynthia Mendoza León

E-mail: cysomele@hotmail.com