MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS CON Y SIN DIABETES MELLITUS

MARÍA MERCEDES BOTERO GUTIÉRREZ. MD

JUAN SEBASTIÁN ESPINOSA SERNA. MD

TRABAJO DE GRADO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

HOSPITAL UNIVERSITARIO MAYOR

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA- NEUMOLOGIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO BOGOTÁ, COLOMBIA 2017

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS CON Y SIN DIABETES MELLITUS

MARÍA MERCEDES BOTERO GUTIÉRREZ. MD

JUAN SEBASTIÁN ESPINOSA SERNA. MD

Directores

JUAN RICARDO LUTZ PEÑA, MD

Neumología Hospital Universitario Mayor

Tutor Metodológico

ANA MARIA BARRAGAN, MD, MSc

Especialista en Epidemiologia

Universidad del Rosario

HOSPITAL UNIVERSITARIO MAYOR

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA- NEUMOLOGIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO BOGOTÁ, COLOMBIA 2017

"La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

Tabla de contenido

1. **Introducción** **6**

2. Pregunta de investigación **10**

3. Marco Teórico **11**

3.1 Datos generales **11**

3.2 ¿Hay relación entre DM y TB? **11**

3.3 ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de pacientes con TB y DM? **12**

3.4 ¿Qué tanto impacta la concomitancia de ambas patologías? **14**

3.5 Fisiopatlogia **14**

3.6 ¿Qué papel tiene inmunidad innata en la suceptibilidad contra la tuberculosis? **15**

3.7 ¿ Qué papel tiene la inmunidad adaptativa en la suceptibilidad para TB? **16**

4. Objetivos **18**

4.1. Objetivo general **18**

4.2. Objetivos específicos **18**

5. Metodología **19**

5.1 Tipo y diseño general del estudio **19**

5.2 Población de estudio **19**

5.3 Método de muestreo **19**

5.5 Cálculo del tamaño de la muestra **19**

5.6 Procedencia de los sujetos **20**

5.7 Método de recogida de los datos (entrevista, examen médico, examen de laboratorio, otros: **20**

5.8 Variables **20**

5.9 Plan de análisis **29**

6. Limitaciones y posibles sesgos del estudio **30**

7. Aspectos éticos **31**

8. Resultados **33**

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes patológicos de ingreso, por presencia o no de DM **33**

10. Conclusiones **45**

11. Referencias **46**

Anexos **51**

***11.1. Anexo 1.*Formato de recolección de información (cuestionario)** **51**

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis (TB) y diabetes mellitus (DM) pueden tener una evolución clínica diferente a los pacientes sin DM. Sin embargo, aún persiste la incertidumbre acerca de esta relación.

Objetivo: Describir y comparar, los hallazgos clínico radiológico, en los pacientes que cursan con Tuberculosis, con y sin diabetes mellitus en el hospital universitario mayor

Métodos: Estudio de corte transversal del universo de pacientes con diagnóstico de TB manejados en la institución. Se recolectó información de datos sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y de desenlace de pacientes atendidos durante cinco años (2012 a 2016). Se utilizó estadística descriptiva univariada y luego bivariada para presentar la distribución de las características de los pacientes por presencia o no de DM. Se exploró la existencia de diferencias entre los pacientes diabéticos controlados versus no controlados (Se definió como paciente controlado hemoglobina glicosilada <7%.), calculando razones de prevalencia de variables relevantes.

Resultados: Se incluyeron 221 pacientes con TB, de los cuales 32 tenían DM (14,48%). Mediana de edad 66 años (Q1 48 ; Q3 76). Los pacientes con TB/DM fueron de mayores en edad, con mayor prevalencia de hipertensión arterial y enfermedad renal crónica (p=0.005). Dentro de los pacientes con DM los no controlados presentaron mayor prevalencia de antecedente de abandono de tratamiento anti-TB (p= 0.000).

Conclusión: Encontramos diferencias entre los pacientes con TB-DM vs No-DM, con una tendencia a peores desenlaces, con mayor estancia en UCI y mayor tasa de abondo.

Palabras clave: Tuberculosis, Latinoamérica, Colombia, Diabetes Mellitus

1. Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infectocontagiosas que afecta a un número importante de población en el mundo siendo la 9 causa de mortalidad a nivel mundial (1). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tercio de la población mundial está infectada con TB (2). Las cifras globales de casos nuevos de tuberculosis varían de acuerdo a la fuente de información y zona reportada, así como del grado de notificación. A nivel mundial la incidencia de TB tuvo un comportamiento estable durante el periodo comprendido entre el año 1990 al año 2000, posteriormente se reportó un descenso a partir del nuevo milenio, logrando una disminución promedio por cada año de 1.5% entre los años 2000 a 2013 (3). Para el año 2011 Zulma y colaboradores (4) reportaron una incidencia mundial de 8.7 millones de personas con tuberculosis activa, mientras que la OMS en su informe mundial reportó cerca de 9 millones de casos nuevos para el año 2013 (3). Estas cifras contrastan con el pico presentado ~~a~~ en los años 2004 – 2006 (4), lo que sugiere una leve disminución de incidencia global en los últimos años.

Las regiones más afectadas por mayor número de casos que se reportaron para el año 2013 fueron Asia (56%) y África (29%). Para la región de las Américas se reportó una prevalencia cercana al 3% (3,4).

Para el año 2013 se reportó 3.3 millones (37%) de nuevos casos de TB a nivel mundial en mujeres (3) afectando en su mayoría a la población adulta (3), principalmente ~~a~~ en personas mayores de 65 años. Para la región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó 294.636 casos nuevos para el año 2007 (32,4 casos por 100.000 habitantes) (5) y para el año 2011 hubo 268.400 casos incidentes (28 por 100.000 personas~~)~~ (6). La prevalencia se estimó alrededor de 337.000 (cercana a una tasa de 36 por 100.000 habitantes) (6).

Dentro del número importante de casos reportados en América en 2007, 53% correspondieron a formas contagiosas (bacilíferos), con una tasa de 17,3 por 100.000 habitantes, sin embargo, en años posteriores llegó a ser cercano al 70% de los casos reportados, representando 13 personas bacilíferas por 100.000 habitantes (5,6).

Las mayores prevalencias de casos en Latinoamérica se presentaron en Haití con más de 213 casos por cada 100.000 habitantes, seguido por Bolivia, Guyana y Perú (con tasas de más de 100 casos por 100.000 habitantes) (6). Durante el 2007 en América de los 119.000 casos incidentes, 74.000 eran hombres (62%) con una relación hombre: mujer de 1,6:1, siendo la mayoría de casos entre 15 a 54 años de edad. Las variaciones en la frecuencia de presentación de la TB son evidentes por grupo de edad y por región del mundo. Es así como países con menores tasas de incidencia (menos de 50 casos por 100.000 habitantes) prevalece en población adulta mayor de 65 años (6) mientras que países con tasas de incidencia mayor (50 a 100 casos por 100.000

habitantes) presenta un pico de infección en grupos de menor edad (5). Los datos relativos a Colombia muestran que en 2007 la incidencia fue cercana a 35,4 casos por cada 100.000 habitantes, con mayor número de casos en el sexo masculino.

Respecto a la mortalidad por TB se reportaron entre 1.4 millones a 1.5 millones al año (3,4) con una razón de mortalidad hombre y mujer de 2.14: 1 en ausencia de comorbilidad con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), prevaleciendo la mortalidad en Asia y África (3,5) y en las América la mortalidad estimada para 2011 fue de 20.700 incluyendo la coinfección por VIH, equivaliendo a 2.2 muertes por 100.000 habitantes. Respecto a Colombia la mortalidad por tuberculosis ha sufrido una ligera disminución en los últimos años; pasando de 3,02 muertes por 100.000 habitantes en el 2000 a 2,07 en el 2012 (7).

La urbanización, cambios en estilos de vida y el envejecimiento de la población han marcado una modificación en la historia de los países en vía de desarrollo, llevando a transiciones epidemiológicas y el surgimiento o incremento de enfermedades crónicas en poblaciones en las que subyacen altas prevalencias de enfermedades infecciosas (8). La diabetes mellitus (DM) se identificó como una epidemia desde hace tres décadas como consecuencia de la obesidad, el sedentarismo y el alto consumo calórico asociado a la industrialización (9); ahora hace parte del ciclo evolutivo de enfermedades transmisibles como la TB (10). Se especula que la DM puede modificar la historia natural de la TB y cada día cobra más importancia en su relación con la TB (10–12).

En 1934 Root realizó uno de los primeros estudios en autopsias de 1.121 pacientes diabéticos, del que se concluyó que en estos la TB era dos a tres veces más prevalente de lo esperado y que la diabetes parecía preceder la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Por otra parte, en 2007 McCormick y colaboradores, en Texas y México describieron que el riesgo de padecer de TB en pacientes con DM2 estaba aumentando. Bailen y Negin, así como varios autores han sugerido que la incidencia de TB es dos a cinco veces mayor en pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos (9,11,13,14). Algunas publicaciones han mostrado que 5% a 30% de los pacientes con TB tienen concomitantemente DM. Jiménez-Corona (10) en una cohorte de 1.262 pacientes con TB pulmonar, encontraron una prevalencia de DM del 29%.

Algunos autores, como Reis-Santos B. sostienen que el desarrollo de TB puede estar mediado por la inmunosupresión secundaria a la fisiopatogenia de la DM (9). Las hipótesis están a favor de una alteración en la respuesta innata y adaptativa, disminución de la producción de interferón gama (INF-γ), enlentecimiento de migración de macrófagos, causando pobre control del crecimiento de la *M. tuberculosis.* Adicional a la alteración inmunitaria asociada a la DM, se

plantea que la inmunocompetencia disminuye al aumentar la edad. Se sugiere que la inmunosenescencia es uno de los factores importantes en el desarrollo de mayor incidencia de infecciones, neoplasias y las enfermedades autoinmunes en población mayor (15). En la TB la inmunidad mediada por células juega un papel clave en el control de la infección. A medida que avanza la edad la disminución de la inmunidad aumenta la posibilidad de reactivación de la enfermedad latente (16) conllevando al incremento de casos incidentes así como de pacientes potencialmente contagiosos.

Las manifestaciones clínicas de TB asociada a DM son variables aunque los informes de la literatura son contradictorios; por una parte se ha encontrado que la DM y TB está asociada con peores desenlaces de TB pulmonar, tienen mayores lesiones cavitadas, retraso en la conversión (negativización) del esputo, falla terapéutica, mayor riesgo de mortalidad (2 veces más), recurrencia, desarrollo de tuberculosis multidrogo-resistente (TB MDR) y requerimiento de tratamiento prolongado (10,12,17–20). En contraposición algunas revisiones, como las de Bailey S Lou, Ruslami R y Dooley, muestran que los pacientes con TB y DM tienen esputo mayormente negativo (paucibacilar), la negativización del esputo al final de la fase I es igual entre diabéticos y no diabéticos, así como los cambios radiológicos no son distintos a los pacientes con TB sin DM (11,21–23). Adicionalmente resultados como la curación, finalización del tratamiento, la falla terapéutica y mortalidad entre pacientes con TB y con o sin DM son semejantes y no hay mayor riesgo de TB MDR, incluso es menor en pacientes diabéticos (22).

En años recientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional Contra La Tuberculosis y Las Enfermedades Pulmonares, iniciaron el proceso de generación de guías de práctica clínica para la detección y manejo de la TB en pacientes diabéticos (24). Algunas de las recomendaciones de expertos implicaron la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios al momento del diagnóstico de la diabetes, sin embargo, persiste la evidencia insuficiente que pueda utilizarse para la construcción de guías de manejo basadas en la evidencia.

Actualmente, se ha hecho importante el estudio de estas dos enfermedades y su relación ya que se ha pronosticado un incremento de la prevalencia de DM para los siguientes 15 años (12), causando un potencial aumento de riesgo de padecer enfermedad por TB. La consecuencia del crecimiento de casos de TB y DM afectará la economía y los recursos disponibles para los sistemas de salud por el aumento en el costo de atención.

Los Objetivos del Milenio indicaron que para el año 2015, las patologías infecciosas como la TB deberían encontrarse controladas y detenidas, no solo controlando el VIH en los países en desarrollo, sino también la pandemia de la DM como un factor de riesgo determinante.

Esto hace que el estudio de la relación entre ambas patologías y la investigación encaminada a la definición de sus manifestaciones clínicas y radiológicas, permitan una detección temprana en la población colombiana.

La TB es una de las infecciones más prevalentes, con mayor morbimortalidad y costo económico en el mundo(1,8). En las últimas décadas su incidencia venía en descenso, sin embargo, en los últimos años se ha estabilizado. Por lo cual puede estarse viendo involucrada en un mosaico epidemiológico con otras enfermedades prevalentes y con aumento en su incidencia, como es la DM.

Se quiere definir el impacto de la DM sobre la presentación clínica, radiológica y la respuesta al tratamiento de pacientes con TB, dado que los datos actuales son contradictorios y hay ausencia de estudios en la población colombiana.

El Hospital Universitario Mayor, se caracteriza por la atención de una población heterogénea de pacientes, provenientes no solo del área urbana, sino también rural y es un hospital de referencia en nuestro país. En este, se hace búsqueda activa de la tuberculosis, lográndose que la población de pacientes diagnosticados con esta patología, sea significativa, por lo cual consideramos que es una muestra extrapolable a la población colombiana.

Para Mederi es importante esta investigación ya que esta es una publicación de impacto en salud pública, en la cual podemos sacar provecho de la casuística de los pacientes con tuberculosis de este hospital y de la base de datos de esta del servicio de neumología.

2. Pregunta de investigación

¿ Cuáles son los hallazgos clínico radiológicos, en los pacientes que cursan con Tuberculosis, con y sin diabetes mellitus en el hospital universitario mayor, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2012 y 2016?

3. Marco Teórico

En las últimas décadas, el mundo ha experimentado continuos cambios en diversas esferas, siendo América Latina una de las regiones con mayor evolución. Variaciones a nivel cultural, sociodemográfico y científico están causando distintos comportamientos tanto en la historia natural como en la epidemiología de las enfermedades. Las transiciones epidemiológicas sucedidas, han hecho que enfermedades antiquísimas se comporten de manera distinta en la actualidad.

Es por esto que los mosaicos epidemiológicos cada día generan mayor interés por encontrar relaciones entre enfermedades transmisibles y no transmisibles. Un ejemplo de esto es la Tuberculosis (TB) y la Diabetes mellitus (DM). Por un lado, la primera tuvo un comportamiento ascendente durante la última década del siglo pasado y a principios de los 2000, luego consiguiendo un descenso progresivo de baja magnitud en lo últimos años (3,4). Por otra parte, la DM sea ha comportado como una epidemia en las últimas 3 décadas, con un crecimiento continuo y del que se espera sea mayor para los siguientes años. Se estima que para el año 2035 haya una prevalencia de 592 millones de personas con DM (12,25). La idea que existe un sinergismo entre la DM y TB es un tema creciente en los últimos años pero no que ha sido esclarecido completamente (22).

3.1 Datos generales

En el 2010, la incidencia global de TB fue de 9,4 millones y mortalidad de 2 millones (26). Para el 2012, hubo 8.6 millones de casos nuevos y 1.3 millones de muertes causado por TB (27). Sin embargo, estos datos varían de acuerdo a la población estudiada. Las regiones más afectadas por mayor número de casos que se reportaron para el año 2013 fueron Asia (56%) y África (29%). Para la región de las Américas se reportó una prevalencia cercana al 3% (2–4).

La DM es una de las enfermedades más comunes, siendo la cuarta o quinta causa de muerte en los países de mayor ingreso y se está comportando como una epidemia en la mayoría de países en vía de desarrollo. Para el 2013 tenía una prevalencia de 382 millones de personas (8.3%), estimándose que cada año hay un crecimiento de 10 millones de casos (25).

3.2 ¿Hay relación entre DM y TB?

Diferentes publicaciones están a favor de la relación que existe entre DM y TB, partiendo desde el impacto en el campo netamente epidemiológico hasta las manifestaciones clínico-radiológicas y la respuesta al tratamiento antituberculoso (10,12,17–20). Un estudio ecológico (en 163 países) (28), asocia los cambios en la prevalencia de DM y los casos de TB durante 1990 a 2004, mostrando una incidencia de TB 9 veces mayor más en países con mayor número de diabéticos.

Una revisión sistemática con estudios observacionales realizado por Jeon C. Y. y Murray M. B. (29), reunieron 13 estudios contando con 1'786.212 participantes y 17.698 casos de TB. En un subanálisis de los estudios de cohorte, la DM fue asociada a un aumento de casos de TB (RR 3.11, IC 95% 2.27- 4.26), teniendo mayor riesgo a menores edades (p=0.014). En el análisis de casos y controles el OR fue 1.16-7.83, pero siendo los estudios muy heterogéneos.

Una revisión sistemática (30), reportó un aumento de riesgo de TB en personas diabéticas entre 1.5 – 7.8 veces, siendo mayor en personas jóvenes. No obstante, en algunos estudios incluidos en ésta publicación, las muestras eran pequeñas y sin un control adecuado de los factores de confusión. En ciertos estudios, la edad de presentación ocurre en personas mayores, probablemente explicado por la asociación de DM tipo 2 y edades avanzadas (9). En contraste, otras publicaciones muestran que la prevalencia de TB no está afectada por la presencia de DM (31,32).

Una investigación realizada en Australia, utilizó la base de datos del registro nacional de pacientes diabéticos y tuberculosos durante un periodo de 2001 – 2006. Se encontraron 271 casos de TB y DM en 6.276 pacientes con TB. El análisis realizado encontró un RR ajustado de 1.48 (IC 95% 1.04 – 2.10, p=0.03) (33).

Adicionalmente surgen otros interrogantes acerca de la influencia de la DM en la presentación clínica y radiológica de la TB.

3.3 ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de pacientes con TB y DM?

Al realizar la búsqueda en la literatura acerca de las manifestaciones clínico radiológicas, en algunas publicaciones la DM influye en la presentación de la TB mientras que otros no hay tal diferencia.

Una revisión de Ruslami R. y colaboradores (21), comparó estudios hechos en países desarrollados y en vía de desarrollo. En éste, la clínica de los pacientes con TB y DM o sin DM fue similar en casi todos casos. La tos y la fiebre fueron los síntomas más frecuentes (> 80% y > 75%, respectivamente), la hemoptisis osciló entre un 20 – 40% sin diferencias entre los dos grupos. El estudio realizado por Jiménez-Corona y col. publicado (10) , reclutó 1262 pacientes con TB pulmonar. De ellos el 29.63% (374 personas) tenían DM previo al diagnóstico de TB. Las manifestaciones clínicas como la fiebre no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin DM, pero la hemoptisis fue mayor en los pacientes con TB y DM. Sin embargo, el antecedente de tabaquismo, alcoholismo, VIH, uso de drogas ilegales fue más frecuente en los pacientes sin DM.

Algunas publicaciones caracterizan a la TB por ser pauciinmune (11) o tener una presentación atípica en los pacientes diabéticos, sobre todo en ancianos (34) . Otros autores afirman que el cuadro clínico es más sintomático y/o más severo, como consecuencia de factores de

inmunosupresión relacionados con la DM (35). Adicionalmente, los datos existentes acerca de las características de las baciloscopias (BK) en pacientes con DM son contradictorios. Ciertos estudios muestran que hay mayor frecuencia de esputo negativo en los pacientes con TB y DM (35,36), en otros no hay diferencias entre estas poblaciones (10,37) y algunas publicaciones muestran a la DM como factor independiente para mayor número de bacilos acido alcohol resistentes (BAAR) en el esputo (38,39). Aun no hay claridad de la divergencia de estos hallazgos pero los resultados podrían relacionarse con el control glicémico de los pacientes (40).

Otro tema controversial es la conversión del esputo. Algunas publicaciones no han encontrado a la DM como un factor de riesgo para incrementar el tiempo negativización del esputo al segundo mes de tratamiento (23,35), sin embargo hay estudios que demostraron incremento en la temporalidad de conversión de los BK (41,42). Park S.W y colaboradores hallaron que pacientes diabéticos no controlados (hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 7%), era un factor significativo para la positividad del esputo a los 2 meses de tratamiento (40). Mi F. y colaboradores (43), describieron la conversión del esputo a los 2 meses de tratamiento. El 12% (189 pacientes) cursaban con TB y DM. Llamativamente estos pacientes tenían antecedente de tratamiento antituberculoso y presentaron mayor cantidad de BK positivas pero sin alcanzar diferencia estadística. En el seguimiento a los 2 meses, hubo persistencia de BK positivo en 20 de 92 (RR 3.85, IC 95% 2.24 – 6.63).

La frecuencia de presentación de TB extra pulmonar hallada, es menor en los pacientes diabéticos (21). Un estudio realizado en Brasil (9) encontró menor probabilidad de desarrollo de enfermedad tuberculosa extra pulmonar en pacientes diabéticos (OR 0.62, IC 95% 0.51 – 0.75).

Los hallazgos radiológicos también son un tema discutido y con resultados opuestos. Algunos estudios describen imágenes atípicas en la radiografía mientras que otros sugieren que no hay diferencias radiológicas entre los pacientes con o sin DM (11). El estudio realizado por Jiménez-Corona y col., las cavitaciones fueron mayores en los pacientes con TB y DM. Se ha encontrado que el compromiso multilobar, lóbulos inferiores, cavitaciones u otros hallazgos es mayor en algunos estudios y en otros no hay diferencias (21). Una revisión sistemática de Chiang CY y colaboradores (44) mostró que los hallazgos radiológicos variaban según los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), siendo mayores las cavitaciones tanto en los lóbulos inferiores como superiores en pacientes con HbA1c > 9%, seguido por 7-9% y en menor proporción < 7%. En el mismo estudio, los pacientes diabéticos con TB tuvieron mayor probabilidad de tener una cavitación (51.6% vs 34.4%) o varias cavitaciones en lóbulos superiores o inferiores comparado con los no diabéticos (47.1% vs 32.8%, 13.7% vs 4.9% respectivamente).

Adicionalmente, algunos reportes no muestran diferencia significativa en la frecuencia de derrame pleural o tuberculosis pleural entre los pacientes con o sin DM (22).

3.4 ¿Qué tanto impacta la concomitancia de ambas patologías?

La mortalidad de los pacientes con TB y DM es mayor, tienen riesgo entre 2 – 6.5 veces mayor que los pacientes sin DM (11). Un estudio de análisis multivariado, realizado en Brasil por Barbara Reis-Santos y col, mostró mayor mortalidad en pacientes con TB y DM (OR 1.44, IC 95% 1.03 – 2.01) (9).

La respuesta al tratamiento antituberculoso, en general es la misma para ambos grupos (11), no obstante en un estudio (43), la falla terapéutica, definida como BK o cultivos positivos al final del tratamiento (5 o 6 meses), fue mayor (RR 4.46, IC 95% 1.96 -10.18, P < 0.001).

Una vez establecida la asociación entre TB y DM, surge otra interrogante acerca del papel de ésta enfermedad metabólica en la incidencia de casos de tuberculosis multidrogo resistente (TB MDR). Muchas enfermedades y situaciones como el uso de múltiples esquemas de tratamiento, VIH, desnutrición, entre otras, han sido asociadas al desarrollo de TB MDR. Un estudio de casos y controles realizado en México en 2015 (18) , caracterizó la población con TB MDR pulmonar entre 1998 – 2013. Los resultados no encontraron relación con la edad, consumo crónico alcohol, desnutrición, trabajador de salud, VIH/SIDA y abuso de drogas. No obstante, había una diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de TB MDR en pacientes con DM (46.2% vs 28.1%, p = 0.028), tratamiento previo antituberculoso (3 vs 0, p = <0.001). Concluyendo los autores la importancia y la necesidad de establecer estrategias de tratamiento en pacientes con TB y DM con el fin de evitar caso de TB MDR.

3.5 Fisiopatlogia

En el proceso natural de infeccion, las mycobacterias ingresan a la vía aérea y avanzan hasta los alveólos infectando a los macrófagos. Una vez allí, se replican dentro del mismo, causandole muerte celular por apoptosis o necrosis. De esta forma se expande la infección a otras células como neutrófilos, macrófagos y celulas mieloides que transportan los bacilos a los ganglios intratorácicos y asi llevar a cabo la activación del sistema inmune adaptativo.

Una vez presentado el antígeno a los linfocitos T (LT) se descencadena una respuesta inmune mediado por citoquinas y LT citotóxicos para el control de la infección. Citoquinas y mediadores inflamatorios como el interferon gama (INF-γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleuquina 1, 12 (IL-1,12) son primordiales en el proceso de control de la enfermedad (14) .

Hoy por hoy la respuesta inmune en la DM aun no esta del todo clara, viene compuesta por factores como la genética, edad, raza, índice de masa corporal y las comorbilidades. Es asi como la DM hace parte de la misma y estados de hiperglicemia o el mayor tejido adiposo se han visto implicado en la funcion inmune. Llamativamente el tejido adiposo que usualmente esta aumentado en los pacientes diabeticos, tiene relación con mayor produccion de citoquinas proinflamatorias TNF-a, IL-6, IL-8, IL-12 (19).

Un estudio comparó los desenlaces posterior a la infeccion con mycobacterias en ratones normales frente a los que se les indujo un estado diabético. A los 3 meses pos infeccion mas del 90% de los ratones hiperglicémicos murieron comparado con los euglucémicos (45). Las bases inmunológicas de la mayor mortalidad en los ratones con hiperglicemia crónica fue incierta dado que los pulmones de los ratones diabéticos contenian un exceso de los tipos principales de leucocitos y citoquinas que normalemente estan asociados con la defensa contra TB (46).

Esta aparente paradoja, fue investigada y resuelta en modelos de ratones mediante en un seguimiento semanal de la respuesta inmune desde el día 7 al 28 posinfección. En la segunda semana, los niveles de IFN-γ eran mas bajos en los pulmones de los ratones diabéticos, momento en el cual la carga de mycobacterias incrementaba logaritmicamente. Esta diferencia en los niveles de IFN-γ cambia hacia la semana 4 posinfección, cuando los leucocitos y los niveles de citoquinas son mayores en los ratones diabéticos que en los no diabéticos. Esto confirma que la DM esta asociada con un retraso temporal pero por lo demás aparentemente intacta respuesta inmune contra las mycobacterias, causando una mayor carga de bacilos y consecuentemente inflamacion mas extensa (14).

3.6 ¿Qué papel tiene inmunidad innata en la suceptibilidad contra la tuberculosis?

La capacidad de detener la maduración del fagosoma en los macrófagos es la clave de la virulencia de las mycobacterias, lo que conlleva al incremento de la carga microbiológica en los pulmones, hasta que se inicia la respuesta inmune adaptativa. No obstante el papel de las células del sistema inmune innato, como los macrófagos y las células dendríticas, son determinantes para orquestar la activación del sistema inmune adaptativo. Al parecer en la DM puede existir una perturbación de la función de estas células (14). En los estudios realizados a las 2 semanas posinfección, se ha visto que en los ratones euglucémicos, hay grupos de células mieloides llenando el espacio alveolar y rodeando los macrófagos infectados por mycobacterias. De forma diferente, en los ratones hiperglicémicos los macrófagos alveolares infectados estan rodeados por un menor número de células mieloides. No obstante a las 4 semanas esta diferencia no existe (47). Estos hallazgos tienen dos hipótesis, que no son mutuamente excluyentes:

1. La función centinela de los macrófagos infectados esta disminuida en los diabéticos, causando la expresión de señales reducidas para la migración de nuevos macrófagos o células mieloides, dendríticas o linfocitos.

2. La DM produce una disminución en la transmigración de los leucocitos al espacio aéreo, incluso a pesar de haber una adecuada señalización por parte de los macrófagos alveolares.

Wang y colaboradores reportaron que los macrófagos alveolares en pacientes diabéticos tenían un fenotipo en su superficie consistente con un estado de activación reducido comparado con los no diabéticos. Ellos tambien mostraron que los macrófagos producían menos H_2O_2 (peróxido de hidrógeno) que un paciente euglucémico.

Existe mucha literatura acerca de los efectos de la DM sobre la inmunidad innata, pero que resulta contradictoria.

Varios estudios reportan cambios funcionales en los macrófagos, incluyendo disminución de la actividad fagocítica, la adhesión, quimiotaxis y expresión reducida de citoquinas cuando son estimulados por los lipopolisacaridos (LPS) y IFN-γ. En contraste, otros estudios reportan incremento de la respuesta de los macrófagos/monocitos a la hiperglicemia. Mo y colaboradores (48) describieron incremento en la expresion de IL-1β, TNF-α por los macrófagos alveolares de los ratones con DM. Estas incosistencias reflejan las diferencias en los modelos animales y humanos, la hiperglicemia aguda vs crónica y el potencial de la DM en causar sobre los macrófagos/monocitos depresión de algunas funciones y ampliación de otras (48).

Las células dendríticas conducen la presentación del antígeno a los ganglios linfáticos pulmonares. Vallerskog y colaboradores (47) han mostrado que este proceso esta retrasado en ratones con hiperglicemia, sin afectar la presentación intrínseca del antígeno.

Los neutrófilos tienen un papel importante en la respuesta a la infección, acelera la activación inmune y el reclutamiento de LTh1. Se ha visto que los neutrófilos de sujetos con hiperglicemia tienen un incremento en la expresión de integrinas, moléculas de adhesión, disminución de quimiotaxis, defectos fagocíticos y en la actividad microbicida (49).

En estudios realizados en diabéticos, una observación llamativa es que el colágeno glicado impide la migración de neutrófilos comparado con los euglucémicos. Este efecto es dependiente del receptor de productos avanzados de glicosilación (RAGE) expresado en los neutrófilos y otros leucocitos (50). A pesar de ello no todos los estudios estan deacuerdo si estos hallazgos tienen relación con la DM.

3.7 ¿ Qué papel tiene la inmunidad adaptativa en la suceptibilidad para TB?

La respuesta inmune adaptativa mediada por los LTh1 es el mayor determinante de los descenlaces de la TB en los humanos. Con el reconocimiento que la DM incrementa la suceptibilidad a la TB, se investigó el papel de la inmunidad adaptativa (51).

Una serie de estudios (52,53) encontró incremento de la respuesta mediada por LhT1 y LTh17, mayor producción de IFN-γ, IL-2, 5, 17A, TNF-α y factor estimulador de colonias granulocítica (GM-CSF) en los pacientes diabéticos con TB, pero menores concentraciones de IL-22 que en los no diabéticos. El significado potencial de la disminución de IL-22 en TB se desconoce aunque los niveles bajos de ésta interleuquina se ha asociado al debilitamiento de la barrera epitelial pulmonar con la infección por *Klebsiella pneumoniae* (54). En contraste, un estudio de Stalenhoef y colaboradores (55) realizado en pacientes de Indonesia con TB y con o sin DM , no encontraron diferencias en la expresión de citoquinas proinflamatorias, exceptuando bajos niveles de IL-10 en los diabéticos.

Basado en lo anterior, la evidencia que predomina hasta el momento sugiere que la respuesta inmune medidada por LT es cuantitativamente mayor pero funcionalmente menor y mas retardada (14).

Dado el incremento del riesgo y severidad de la TB, la DM ejerce un impacto negativo significativo en la salud publica, particularmente en paises con ambas condiciones prevalentes. La complejidad de los mecanismos de la DM y sus numerosas vias involucradas, es probable que la respuesta inmune frente a las mycobacterias este afectada en varios niveles (14).

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

- Describir y comparar, los hallazgos clínico radiológico, en los pacientes que cursan con Tuberculosis, con y sin diabetes mellitus en el hospital universitario mayor

4.2. Objetivos específicos

- Describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de la muestra y por presencia o no de Diabetes Mellitus
- Describir la distribución de pruebas diagnósticas utilizadas para la muestra general y de acuerdo a la presencia o no de Diabetes Mellitus
- Describir los desenlaces del manejo de la TB durante la hospitalización y el seguimiento, por presencia o no de DM
- Explorar la posible relación entre el control o no de la DM y variables seleccionadas entre los pacientes diabéticos
- Estimar la magnitud de la relación entre las prevalencias de variables seleccionadas y el control o no de la DM

5. Metodología

5.1 Tipo y diseño general del estudio

Estudio observacional, analítico de corte transversal, con recolección de datos retrospectiva.

5.2 Población de estudio

5.2.1 **Descripción y tamaño de la muestra:** Se trata de pacientes que asistieron a servicios de cuarto nivel de complejidad de la ciudad de Bogotá (Hospital Universitario Mayor) y fueron diagnosticados con Tuberculosis durante los años 2012 – 2016

5.2.2 **Criterios de inclusión, exclusión**

Criterios inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis (clínico, epidemiológico, radiológico, microbiológico, histológico, métodos moleculares o ADA)
- Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis (clínico, epidemiológico, radiológico, microbiológico, histológico, métodos moleculares o ADA) y diabetes mellitus de cualquier tipo

Criterios exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de VIH (cualquier estadio)
- Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis
- Pacientes con neoplasias hematológicas
- Pacientes trasplantados
- Pacientes con enfermedades autoinmunes en terapia inmunosupresora
- Pacientes en tratamiento con corticoides (entendido por dosis mayor a equivalente de 20mg de prednisolona por 15 días)

5.3 Método de muestreo

Se utilizaron los datos de la base de datos del servicio de neumología del hospital Universitario Mayor Mederi de pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis, se tuvo en cuenta todos los registros

5.5 Cálculo del tamaño de la muestra

Universo de pacientes con diagnóstico TB para el periodo de tiempo desde el año 2012 hasta el año 2016

5.6 Procedencia de los sujetos

La procedencia de los sujetos será de la población que asiste a servicios de cuarto nivel de complejidad del Hospital Universitario Mayor en la ciudad de Bogotá

Población Accesible

Pacientes con historia clínica sistematizada del Hospital Universitario Mayor.

Muestra

Se utilizó la base de datos del servicio de neumología del hospital Universitario Mayor Mederi de pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis. Se tuvo en cuenta todos los registros desde 01 enero del año 2012 a 31 de diciembre de 2016

5.7 Método de recogida de los datos (entrevista, examen médico, examen de laboratorio, otros:

Se utilizó la base de datos del servicio de neumología, la base contiene información sociodemográfica, así como de seguimiento de la tuberculosis, signos y síntomas, información clínica y antecedentes. A partir de esa base se revisaron las imágenes para completar la información relacionada con radiografías.

5.8 Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida / categoría de respuesta
Información personal Socio –Demográfica				
1. Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el momento de la recolección de información. Medida en años cumplidos.	Registrada en la historia clínica	Nominal	años

2. Sexo	Agrupamiento de los individuos en dos grupos determinados por su característica sexual: Masculino o Femenino.	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. (M) 1. (F)
3. Escolaridad	Último ciclo de formación académica alcanzado por el individuo.	Registrada en la historia clínica	Ordinal	0. Sin educación escolar 1.Primaria completa 2.Bachillerato completo 3.Técnico completo 4.Universitario completo
4. Procedencia	Área de residencia para el momento en que se recolecta la información	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. Urbano 1. Rural 99. Sin información
5. Estado laboral	Ocupación del paciente al momento del diagnóstico	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. Estudiante 1. Empleado 2. Independiente 3. Pensionado 4. Desempleado 99. Sin información
6. Estado civil	Situación de las personas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio.	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. Soltero 1. Casado / Unión libre 2. Separado / Divorciado 3. Viudo

7. Estrato	Nivel socioeconómico de la residencia. Medio-Alto: Estratos 4,5,6 Bajo: Estratos: 1,2,3	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. Medio Alto 1. Bajo 99. No información
8. Peso	Cuantificación de la fuerza vectorial que ejerce un cuerpo sobre la superficie terrestre. Medida en Kilogramos (Kg)	Registrada en la historia clínica	Numérica	Kg
9. Talla	Medición de la estatura de una persona en metros (m) y/o centímetros (cm)	Registrada en la historia clínica	Numérica	M
10. IMC	Índice de masa corporal: es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. Es la razón del peso y el doble de la talla.	Registrada en la historia clínica	Numérica	kg/m^2
Información clínica				
11. Diabetes (DM)	Presencia o no de antecedente de diabetes mellitus o que recibe tratamiento para esta (hipoglucemiantes orales, insulina) o cumple criterios de la ADA 2016	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
12. Tipo de DM	Tipo de diabetes	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. 1 1. 2
13. Tiempo de diagnóstico	Tiempo en años transcurrido desde el diagnóstico hasta el último registro disponible en la historia clínica al momento de recolección de la información	Registrada en la historia clínica	Fecha	dd/mm/aa
14. Control glucómetro	Control diario de las glicemias con glucómetro	Registrada en la historia	Nominal	0. No 1. Si

		clínica		99. No se sabe
15. Control HbA1c	Registro de la HbA1c en el momento de la hospitalización del paciente por TBC o del diagnóstico de TBC; se catalogara como paciente controlado si es menor de 7%	Registrada en la historia clínica	Numérica	0. Menor de 7.0% 1. Mayor de 7,0%
Antecedentes personales				
16. HTA	Diagnóstico de hipertensión arterial o tratamiento instaurado para la misma	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
17. ERC	Definida como tasa de filtración glomerular menor a 60	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
18. Tabaquismo	consumo abusivo crónico de tabaco	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
19. Índice paquete año	(Número de cigarrillos consumidos al día x años de tabaquismo) / 20	Registrada en la historia clínica	Numérica	
20. Alcoholismo	consumo abusivo de alcohol crónico	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
21. Enfermedad pulmonar estructural previa	Presencia o no de enfermedad estructural pulmonar previa a diagnóstico de TB que pueda predisponer a infección por TB (entendida como silicosis o bronquiectasias)	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Bronquiectasias 2. Silicosis 3. Otros
22. Antecedente exposicional	Antecedente de exposición laboral a sílice, carbón, asbesto u otro compuesto que predisponga a enfermedad	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si

	pulmonar			
Signos vitales al ingreso				
23. Presión Arterial	Presión arterial al ingreso del paciente	Registrada en la historia clínica	Numérica	mm/Hg
24. Presión arterial media	Presión arterial media al ingreso del paciente	Registrada en la historia clínica	Numérica	mm/Hg
25. Frecuencia cardíaca	Frecuencia cardíaca al ingreso del paciente	Registrada en la historia clínica	Numérica	Latidos por minuto
26. Frecuencia respiratoria	Frecuencia respiratoria al ingreso del paciente	Registrada en la historia clínica	Numérica	Respiraciones por minuto
27. Saturación de oxígeno	Saturación de oxígeno al ingreso del paciente	Registrada en la historia clínica	Numérica	%
Síntomas				
28. Tos hemoptoica	Presencia o no de sangrado al toser durante el curso de enfermedad o diagnóstico	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
29. Fiebre	Temperatura mayor a 38,3°C durante el curso de enfermedad o diagnóstico	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
30. Tos	Presencia o no de tos durante el curso de enfermedad o diagnóstico	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
31. Pérdida de peso	Pérdida de más del 10% del peso durante el curso de enfermedad	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
32. Diaforesis nocturna	Sudoración en horas de la noche durante el curso de enfermedad o diagnóstico	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si

33. Disnea	Dificultad para respirar referida por el paciente	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Evolución de TB				
34. Fecha diagnóstico de TB	Fecha del diagnóstico de tuberculosis	Registrada en la historia clínica	Fecha	dd/mm/aa
35. Diagnóstico de TB	Método diagnóstico mediante el cual se realizó diagnóstico de TB	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. Baciloscopia en esputo 1. Baciloscopia en BAL 2. Cultivo 3. Liberación de interferón 4. Amplificación de ácidos nucleicos 5. Histopatológico 6. Adenosin deaminasa 7. Imagenológico 8. PPD 9. Clínico

36. Estado del esputo	Método de baciloscopia en cualquier muestra respiratoria	Registrada en historia clínica	Nominal	0. Positivo 1. Negativo
37. Compromiso de tuberculosis	Órgano o sistema donde se evidencia la infección por tuberculosis	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. Pulmonar 1. Pleural 2. SNC 3. Ósea 4. Gastrointestinal 5. Genitourinaria 6. Ganglionar 7. Miliar 8. Renal 9. Peritoneal
Paraclínicos de ingreso				
38. Leucocitos de ingreso	Número de leucocitos en hemograma de ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	
39. Linfocitos de ingreso	Número de linfocitos en hemograma de ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	
40. Neutrófilos de ingreso	Número de neutrófilos en hemograma de ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	
41. Monocitos de ingreso	Número de monocitos en hemograma de ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	

42. Hemoglobina de ingreso	Hemoglobina al ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	
43. Glicemia de ingreso	Glicemia al ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	mg/dL
44. Creatinina	Creatinina al ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	mg/dL
45. PaO2 inicial	Presión arterial de oxígeno en gases arteriales al ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	
46. PAFI inicial	PAFI calculada en gases arteriales al ingreso	Registrada en la historia clínica	Numérica	
47. Hallazgos Radiológicos	Lectura de radiografía de tórax o tomografía de ingreso de los pacientes	Registrada en historia clínica o programa de imágenes diagnósticas de la institución	Nominal	0. Normal 1. Infiltrado reticular 2. Infiltrado alveolar 3. Infiltrado nodular 4. Infiltrado retículo nodular 5. Patrón miliar 6. Derrame pleural
Curso clínico de Tuberculosis				
48. Estancia hospitalaria inicial	Número de días de estancia hospitalaria inicial	Registrada en la historia clínica	Numérica	0. No 1. Si
49. UCI	Presencia o no de requerimiento de UCI	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si

50. Muerte	Si paciente fallece o no por cualquier causa	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
51. Curación	Si el paciente presenta o no criterios de curación de tuberculosis en el seguimiento	Registrada en la historia clínica	Numérica	0. No 1. Si
52. Caso Nuevo	paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o solo lo recibió por menos de 4 semanas	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
53. Recaída	Paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o solo lo recibió por menos de cuatro semanas.	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
54. Fracaso	Se considera fracaso a todo paciente con Baciloscopia de esputo positiva al quinto mes o más durante el tratamiento	Registrada en la historia clínica	Nominal	0.No 1. Si
55. Abandono	Todo paciente que complete treinta o más días sin ingerir los medicamentos, en cualquier esquema de tratamiento, y en cualquier fase del mismo, aun cuando la unidad de salud no haya perdido contacto con el paciente.	Registrada en la historia clínica	Nominal	0.No 1. Si

5.9 Plan de análisis

Inicialmente se realizó un análisis univariado estableciendo la ocurrencia de los eventos y a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, se calcularon también las medidas de tendencia central, variabilidad y posición de las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución de normalidad, la cual se evaluó por el test de Shapiro Wilks. Como las variables presentaron en su totalidad una distribución no normal se reportaron medianas y rango intercuartílico.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis bivariado entre pacientes con Diabetes Mellitus y sin Diabetes Mellitus, se realizaron contrastes de hipótesis por comparación de proporciones para las variables cualitativas mediante los test de chi cuadrado o exacto de Fisher, según el caso, y para las variables cuantitativas, se realizaron pruebas de contraste de hipótesis para diferencia de rangos con el test de Mann-Withney-Wilcoxon en caso de haber distribución de no normalidad.

Se exploró si existen diferencias entre los pacientes diabéticos controlados versus no controlados calculando razones de prevalencia (56). Se definió como paciente controlado aquellos con hemoglobina glicosilada < 7%. Para el cálculo de la prevalencia se realizó la división entre la prevalencia en expuestos como numerador, sobre la prevalencia en no expuestos como denominador, se definirá como categoría de referencia la que se encontraba reportada en la literatura como la categoría de exposición con menor prevalencia de enfermedad. Todas las pruebas estadísticas desarrolladas manejaran un valor de significancia estadística superior al 95%, con una probabilidad de error tipo I inferior al 5% ($p<0,05$).

6. Limitaciones y posibles sesgos del estudio

- **Sesgo de información:** En este caso, la digitación incompleta de los datos generales de identificación, anamnesis, antecedentes, revisión por sistemas o examen físico, causaría ausencia de información relevante.

Estrategia de solución: Se revisaran las historias clínicas completas con el fin de minimizar este sesgo y completar la información faltante.

- **Sesgo de digitación:** Errores al momento de digitar datos en el instrumento de recolección.

Estrategia de solución: Uno de los autores realizará una revisión al azar de 20 historias clínicas para verificar que tengan los datos completos y que estos sean congruentes con la historia clínica

7. Aspectos éticos

Método que se utilizará para obtener el consentimiento informado (Si aplica)

Todos los pacientes, cuya historia clínica será sujeto de revisión, han firmado un consentimiento informado autorizando su hospitalización en Mederi, en este, en el numeral 4 y 5, los paciente son notificados que pueden ser sujetos de análisis de su información clínica, y que su historia clínica puede ser evaluada con fines investigativos garantizando confidencialidad de la información.

Riesgos físicos, legales y sociales a los que puede verse sometido el paciente.
Califique el RIESGO de acuerdo a la Resolución 008430 del INVIMA (Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para efectuar investigación en seres humanos en Colombia) por el diseño del estudio que se propone.

Según la Resolución 008430 de 1993, Título II capítulo 1, artículo 11, se trata de una investigación sin riesgo, ya que es un estudio retrospectivo, en el que no se realizará intervención o modificación variables sociales o biológicas de los individuos a estudio, se manejará el anonimato durante la recolección y análisis de datos, los cuales serán obtenidos de la revisión de historias clínicas.

Además, esta investigación se adhiere a la declaración de Helsinki, teniendo en cuenta que el principal objetivo es la investigación en salud para mejorar la atención de los pacientes y durante esta, se guardará la privacidad de los pacientes, no se realizaran intervenciones que pongan en riesgo su integridad.

Métodos utilizados para minimizar los riesgos principales

Para garantizar el anonimato de los pacientes, en el momento de recolección de sus datos sólo se registrará su número de documento. Cabe resaltar que ninguno de los investigadores que recogerán los datos ha sido tratante de los pacientes sometidos a estudio, lo cual garantiza aún más el anonimato de los pacientes y la confidencialidad de sus datos. Además, la base de datos creada con el fin de este proyecto de investigación solo será conocida por los investigadores principales y no se realizará ningún trabajo o subanálisis de estos datos en futuras investigaciones. La base de datos hace parte del servicio de neumología, es alimentada únicamente por el Juan Ricardo Lutz y se encuentra protegida por clave de acceso al computador

institucional del servicio. La información será compartida únicamente con los investigadores principales para completar los registros.

Para el momento del análisis, se eliminará de la base de datos los datos personales que permitan identificación de los sujetos y se codificarán los identificadores de los pacientes para que el epidemiólogo haga el análisis.

Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes en el estudio

En caso de documentarse en el momento de la revisión de las historias clínicas que por algún motivo no se haya brindado el manejo idóneo de su patología se notificará al servicio de neumología para el contacto de dicho paciente para su evaluación y en caso de ser necesario brindar el adecuado tratamiento.

En caso de documentarse que a un paciente no se le haya dado el tratamiento o su tratamiento no haya sido el idóneo, se avisará al servicio de neumología para evaluar el proceso de atención del paciente y así mejorar la atención de futuros pacientes de la institución.

8. Resultados

Durante los años 2012 a 2016 se documentaron un total de 221 pacientes con diagnóstico de algún tipo de tuberculosis (TB) en el hospital universitario mayor, encontrando a la vez en estos una prevalencia de Diabetes mellitus (DM) del 14.48%.

Análisis descriptivo

Se documentó en estos pacientes una edad mediana de 66 años con un rango intercuartílico de 48 a 76, siendo la mayoría (59.28%) de sexo masculino. Algo más de la mitad declararon ser empleados, seguidos de los pensionados con 52.14% y 32.14% respectivamente, siendo la gran mayoría de estrato bajo (81.01%). **(Tabla 1).**

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes patológicos de ingreso, por presencia o no de DM

Variable		General n=221 (100.0)	No DM n=189 (85.52)	DM n=32 (14.48)	*p*
Sexo†	Masculino	131 (59.28)	111 (58.73)	20 (62.5)	0.688
	Femenino	90 (40.72)	78 (41.27)	12 (37.5)	
Ocupación†	Estudiante	5 (3.57)	5 (4.2)	0 (0.0)	0.361
	Empleado	73 (52.14)	65 (54.62)	8 (38.10)	
	Independiente	4 (2.86)	3 (2.52)	1 (4.76)	
	Pensionado	45 (32.14)	36 (30.25)	9 (42.86)	
	Desempleado	13 (9.29)	10 (8.40)	3 (14.29)	
Estrato†	Alto	34 (18.99)	30 (19.87)	4 (14.29)	0.606
	Bajo	145 (81.01)	121 (80.13)	24 (85.71)	
Hipertensión arterial†		102 (46.15)	79 (41.80)	23 (71.88)	0.002
Enfermedad renal crónica †		18 (8.14)	12 (6.35)	6 (18.75)	0.030
Tabaquismo†		74 (33.48)	62 (32.80)	12 (37.5)	0.603
Alcoholismo†		35 (15.84)	29 (15.34)	6 (18.75)	0.626
Enfermedad pulmonar†		78 (35.29)	68 (35.98)	10 (31.25)	0.605
Antecedente exposicional†		84 (38.01)	71 (37.57)	13 (40.62)	0.742

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p<0.05$).

Como se mencionó previamente, el 14.48% fueron pacientes diabéticos, todos tipos 2, llamando la atención que solo el 72.73% de los mismos reportaron en la historia clínica glucometrías durante la hospitalización y el 65.62% tuvo medición de Hemoglobina glicosilada (HBA1C), con una mediana de 7.8% (RIC 7.0-8.1) y con tan solo un 38.1% en rango de control adecuado, recibiendo un 46.88% tratamiento con algún tipo de insulina.

Del total de los pacientes, el 46.15% padecen de hipertensión arterial (HTA), el 8.14% de enfermedad renal crónica (ERC), el 15.84% de alcoholismo y el 33.48% de tabaquismo con un índice paquete/año con mediana de 15.5, siendo una cuarta parte de ellos fumadores de más de 25 paquetes/año. Un 35.25% padecía también algún tipo de enfermedad de susceptibilidad pulmonar para TB (bronquiectasias o silicosis) y el 38% presento algún antecedente exposicional de riesgo (sílice, carbón o asbesto).

Tabla 2. Características clínicas del ingreso de los pacientes, por presencia o no de DM

Variable	General n=221 (100.0)	No DM n=189 (85.52)	DM n=32 (14.48)	*p*
PA Sistólica‡	120 (107-139)	120 (107-131)	132 (114-152)	0.025*
PA Diastólica‡	74 (64-80)	72 (64-80)	74 (64-80)	0.566
PA Media‡	88 (80-98)	87 (80-98)	90.5 (82-104)	0.336
Frecuencia cardiaca‡	91 (80-103)	92 (80-104)	90 (83-100)	0.395
Temperatura‡	37 (36.5-37)	37 (36.5-37)	37 (36-37)	0.145
Frecuencia respiratoria‡	20 (18-20)	20 (18-20)	20 (19-21)	0.130
Saturación oxigeno‡	91 (89-94)	91 (89-94)	90 (88-92)	0.108
Tos†	124 (56.11)	102 (53.97)	22 (68.75)	0.119
Hemoptisis†	15 (6.79)	13 (6.88)	2 (6.25)	0.896
Fiebre†	50 (22.62)	44 (23.28)	6 (18.75)	0.571
Perdida peso†	38 (17.19)	34 (17.99)	4 (12.50)	0.447
Sudoración nocturna†	13 (5.88)	11 (5.82)	2 (6.25)	0.924
Disnea†	125 (56.56)	104 (55.03)	21 (65.62)	0.263
Sintomático†	173 (78.28)	148 (78.31)	25 (78.12)	0.982

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p<0.05$). PA: presión arterial.

Dentro de los datos clínicos (**Tabla 2),** encontramos al ingreso unas cifras tensionales y frecuencia cardiaca con medianas en general adecuadas, pero con una tendencia a la hipertensión arterial sistólica y a la taquicardia en una cuarta parte de los pacientes. La temperatura presento rangos de normalidad en su mayoría, con mediana de 37 ºC. La frecuencia respiratoria oscilo alrededor de 18 a 20 respiraciones por minuto, con una saturación de oxigeno alrededor de 89 a

94%. Un 78.28% presento algún tipo de sintomatología, dentro de los cuales destacan la disnea, la tos y la fiebre como los más frecuentes con una 56.56%, 56.11% y 22.62% respectivamente. La hemoptisis, pérdida de peso y sudoración nocturna estuvieron presentes en menos del 20% de los casos.

Con respecto a las variables de diagnóstico (**Tabla 3),** se encontró que el método primario de diagnóstico más frecuente fue la prueba de adenosin deaminasa (ADA), seguida del BK en esputo y de la amplificación de ácidos nucleicos con un 25.34%, 19.46% y 13.12% respectivamente. La mayoría de los pacientes fueron poco o nada bacilíferos (62.40%) y la forma de presentación más frecuente fue la pulmonar con un 48.87%, casi igualada por las formas extra pulmonares (46.61%), con una baja frecuencia de la forma miliar (4.07%).

Tabla 3. Distribución de las pruebas diagnósticas de acuerdo a la presencia o no de DM.

Variable		General n=221 (100.0)	No DM n=189 (85.52)	DM n=32 (14.48)	*p*
Método Diagnostico TB†	BK esputo	43 (19.46)	37 (19.58)	6 (18.75)	0.3
	BK en BAL	25 (11.31)	20 (10.58)	5 (15.62)	
	Cultivo	5 (2.26)	5 (1.65)	0 (0.0)	
	Liberación INF	1 (0.45)	1 (0.52)	0 (0.0)	
	Amplificación de AN	29 (13.12)	22 (11.64)	7 (21.88)	
	Histopatológico	25 (11.31)	23 (12.17)	2 (6.25)	
	ADA	56 (25.34)	51 (26.98)	5 (15.62)	
	Imagenológico	16 (7.24)	11 (5.82)	5 (15.62)	
	Clínico	4 (1.81)	4 (2.12)	0 (0.0)	
	Más de un método	17 (7.69)	15 (7.94)	2 (6.25)	
Reporte de BAL†	Negativo	25 (21.37)	21 (21.00)	4 (23.53)	0.9
	+	48 (41.03)	42 (42.00)	6 (35.29)	
	++	29 (24.79)	24 (24.00)	5 (29.41)	
	+++	15 (12.82)	13 (13.00)	2 (11.76)	
Tipo TB†	Pulmonar	108 (48.87)	92 (48.68)	16 (50.00)	0.7
	Miliar	9 (4.07)	7 (3.70)	2 (6.25)	
	Extrapulmonar	103 (46.61)	89 (47.09)	14 (43.75)	
	No localizada	1 (0.45)	1 (0.52)	0 (0.0)	

†

Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); * Significancia estadística ($p<0.05$). TB: tuberculosis, BK: baciloscopia, INF: interferón, AN: ácidos nucleicos, ADA: adenosin deaminasa, PPD: derivado proteico purificado, BAL: lavado bronco-alveolar.

En relación a las variables paraclínicas **(Tabla 4),** se documentó unos recuentos totales y diferenciales de leucocitos alrededor de los rangos esperados; los valores de hemoglobina

oscilaron alrededor de 11 a 14 g/dl y los de creatinina sérica alrededor de 0.8 mg/dl. La glicemia presento una mediana y un RIC con valores dentro de la normalidad, mientras que la presión arterial de oxigeno presento una tendencia hacia la hipoxemia con una PAFI que fluctuaba alrededor de valores compatibles con un trastorno leve de la oxigenación. Radiológicamente, lo más frecuente fue encontrar hallazgos inespecíficos como infiltrados u opacidades, seguido de los hallazgos mixtos y de la presencia de derrame pleural con un 29.65%, 24.12% y 19.60% respectivamente. En un 16.08% de los pacientes la imagen de tórax fue reportada como normal.

Tabla 4. Descripción de paraclínicos de acuerdo a la presencia o no de DM

Variable		General n=221 (100.0)	No DM n=189 (85.52)	DM n=32 (14.48)	*p*
Leucocitos‡		8900 (7120-11500)	8830 (7120-11800)	9140 (7098-11500)	0.918
Neutrófilos‡		6400 (4563-9020)	6549 (4602-9100)	6098 (4100-8932)	0.461
Linfocitos‡		1101 (850-1600)	1100 (830-1582)	1270 (980-1792)	0.168
Monocitos‡		737 (457-1028)	737 (480-1030)	850 (329-1010)	0.860
Hemoglobina‡		12.8 (11-14)	13 (11.45-14.0)	11.9 (10-13.5)	0.035*
Creatinina sérica ‡		0.8 (0.7-1)	0.8 (0.7-1)	0.95 (0.8-1.1)	0.080
Glicemia‡		106 (93-123)	102 (92-113)	132 (112-180)	0.000*
Presión arterial de oxigeno (PaO2)‡		60 (54-70)	61 (55-70)	58 (52-61)	0.114
PaO2/FiO2 (PAFI)‡		266 (221-297)	271 (223-297)	238 (214-276)	0.077
Radiología†	Normal	32 (16.08)	29 (16.86)	3 (11.11)	0.538
	Inespecífico	59 (29.65)	52 (30.23)	7 (25.93)	
	Patrón miliar	2 (1.01)	1 (0.58)	1 (3.70)	
	Cavitaciones	1 (0.50)	1 (0.58)	0 (0.0)	
	Derrame pleural	39 (19.60)	33 (19.19)	6 (22.22)	
	Nódulos pulmonares	18 (9.05)	14 (8.14)	4 (14.81)	
	Más de un hallazgo	48 (24.12)	42 (24.42)	6 (22.22)	

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p<0.05$).

Dentro de las variables desenlace **(Tabla 5),** se halló una mediana de 16 y 11 días de hospitalización inicial y de estancia en UCI respectivamente; con un 20.81% de pacientes con requerimiento de esta última. Del total de pacientes el 17.19% falleció y el 59.73% presento curación, documentándose el 85.52% de los casos como nuevos, 4.98% de recaídas, 3.62% de fracaso terapéutico, 2.26% de abandono al tratamiento y una minoría de 1.36% con desarrollo de resistencia.

Tabla 5. Descripción de los desenlaces clínicos durante la hospitalización y el seguimiento, por presencia o no de DM

Variable	General n=221 (100.0)	No DM n=189 (85.52)	DM n=32 (14.48)	*p*
Hospitalización				
Estancia inicial (días) ‡	16 (10-28)	16 (10-29)	15 (11-24)	0.900
UCI†	46 (20.81)	37 (19.58)	9 (28.12)	0.271
UCI (días)‡	11 (7-20)	10 (6-16)	12 (11-20)	0.232
Muerte†	38 (17.19)	31 (16.40)	7 (21.88)	0.448
Seguimiento				
Curación†	132 (59.73)	117 (61.90)	15 (46.88)	0.109
Caso nuevo†	189 (85.52)	161 (85.19)	28 (87.50)	0.731
Recaída†	11 (4.98)	8 (4.23)	3 (9.38)	0.202
Fracaso†	8 (3.62)	8 (4.23)	0 (0.0)	0.606
Abandono†	5 (2.26)	2 (1.06)	3 (9.38)	0.003*
Resistencia†	3 (1.36)	3 (1.59)	0 (0.0)	0.473

†

Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p<0.05$). UCI: unidad de cuidados intensivos.

Análisis bivariado

Dentro del análisis bivariado se realizó la comparación y contraste de las dos cohortes de pacientes, aquellos con TB y diabetes versus aquellos sin diabetes. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en edad. Siendo los pacientes diabéticos mayores con una mediana de 71 años versus 64 años en los no diabéticos; no se encontraron diferencias con respecto al sexo, ocupación ni estrato socioeconómico. (**Tabla 1)**

Se demostraron también diferencias en comorbilidades, siendo los pacientes diabéticos más hipertensos y enfermos renales, 71.88% vs 41.80% y 18.75% vs 6.35% frente a los no diabéticos respectivamente. No hubo diferencias ante las exposiciones de tabaquismo, alcohol, ocupacionales o neumopatías.

Los pacientes diabéticos presentaron mayor tendencia a la hipertensión arterial sistólica con una diferencia estadísticamente significativa, sin discrepancias en el resto de parámetros clínicos; presentando ausencia de diferencias con significancia estadística en relación a sintomatología,

aunque llama la atención de mayor frecuencia de síntomas respiratorios (tos y disnea) con menor frecuencia de fiebre en el grupo de diabéticos. **(Tabla 2)**

No se hallaron diferencias relevantes con respecto a las variables diagnosticas (**Tabla 3**) y con relación a las paraclínicas llama la atención la diferencia significativa en niveles de hemoglobina, presentando los pacientes diabéticos mayor tendencia a la anemia; además de valores mayores de glicemia como era de esperarse. El resto de variables paraclínicas no mostraron variaciones importantes entre los dos grupos, siendo las variables radiológicas muy similares entre los dos grupos. (**Tabla 4)**

Para las variables desenlace (**Tabla 5),** no hubo diferencias en requerimiento de UCI, días de hospitalización ni estancia en UCI. Se evidencia una leve tendencia a menores tasas de mortalidad y mayores de curación para los no diabéticos, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa; así como tampoco lo es para los casos de recaída, fracaso y resistencia. Empero, los pacientes diabéticos presentaron con significativamente más frecuencia abandono del tratamiento (p=0.003).

Análisis del subgrupo de pacientes diabéticos

A pesar de la poca proporción de pacientes diabéticos, es importante dentro del contexto de la patología estudiada, destacar la importancia del control o no de dicha patología, por lo que se realizó un análisis de subgrupo con estos pacientes determinado a partir de dicha variable.

Los pacientes controlados presentaron mayor proporción de tratamiento con insulina, careciendo esta diferencia de una significancia estadística; por otro lado, la frecuencia cardiaca fue significativamente mayor en el grupo de no controlados (p=0.016), con una ligera tendencia a la hipertensión. De manera generalizada se evidencia mayor frecuencia de los síntomas en el grupo de pacientes controlados, siendo el 100% de ellos sintomáticos, vs el 76.92% en el grupo de pacientes no controlados; además, pareciera también que los primeros fueron menos bacilíferos con un 40% VS 62%; diferencias no significativas desde el punto de vista estadístico. (**Tabla 6)**

Tampoco se encontraron diferencias significativas con relación a las formas de presentación, paraclínicos (ni hemoglobina ni glicemia), ni patrón radiológico. Sin embargo, referente a las variables desenlace, los pacientes controlados no requirieron manejo en UCI, con una diferencia obvia, estadísticamente significativa, entre los días de estancia en dicha unidad. No hubo diferencias en días de hospitalización, mortalidad, curación ni ningún otro desenlace medido. (**Tabla 7)**

Tabla 6. Análisis de subgrupo de diabéticos por control de la enfermedad, variables clínicas y diagnósticas relevantes

Variable		Controlado n=8 (38.10)	No controlado n=13 (61.90)	*P*
Tratamiento†	Hipoglucemiantes	3 (37.50)	6 (46.15)	0.697
	Insulinas	5 (62.50)	7 (53.85)	
PA Sistólica‡		113 (100-125)	140 (118-154)	0.060
Frecuencia cardiaca‡		80 (63-90)	92 (87-105)	0.016*
Tos†		7 (87.50)	9 (69.23)	0.606
Hemoptisis†		1 (12.50)	1 (7.69)	0.716
Fiebre†		3 (37.50)	2 (15.38)	0.325
Perdida peso†		2 (25.00)	1 (7.69)	0.531
Sudoración nocturna†		1 (12.50)	0 (0.0)	0.381
Disnea†		5 (62.50)	9 (69.23)	0.751
Sintomático†		8 (100.0)	10 (76.92)	0.257
Reporte de BAL†	Negativo	0 (0.0)	2 (25.00)	0.227
	+	3 (60.00)	1 (12.50)	
	++	1 (20.00)	4 (50.00)	
	+++	1 (20.00)	1 (12.50)	
Tipo TB†	Pulmonar	4 (50.00)	7 (53.85)	0.422
	Miliar	1 (12.50)	0 (0.0)	
	Extrapulmonar	3 (37.50)	6 (46.15)	

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p<0.05$). TB: tuberculosis, BAL: lavado bronco-alveolar.

Tabla 7. Análisis de subgrupo para diabéticos por control de la enfermedad, variables clínicas y diagnosticas relevantes.

Variable		Controlado n=8 (38.10)	No controlado n=13 (61.90)	*P*
Hemoglobina‡		13 (12-13.9)	12 (11-13.8)	0.551
Glicemia‡		142 (93-190)	134 (112-300)	0.464
Radiología†	Normal	1 (14.29)	2 (16.67)	0.470
	Inespecífico	1 (14.29)	6 (50.00)	
	Patrón miliar	1 (14.29)	0 (0.0)	
	Cavitaciones	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Derrame pleural	1 (14.29)	2 (16.67)	
	Nódulos pulmonares	2 (28.57)	1 (8.33)	
	Más de un hallazgo	1 (14.29)	1 (8.33)	
Estancia inicial (días) ‡		14 (12-18)	12 (10-45)	0.942
UCI†		0 (0.0)	4 (30.77)	0.131
UCI (días) ‡		0 (0-0)	13 (11-37)	0.000*
Muerte†		0 (0.0)	3 (23.08)	0.257
Curación†		4 (50.00)	7 (53.85)	0.864
Caso nuevo†		6 (75.00)	12 (92.31)	0.531
Recaída†		1 (12.50)	1 (7.69)	0.716
Fracaso†		0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Abandono†		1 (12.50)	2 (15.38)	0.854
Resistencia†		0 (0.0)	0 (0.0)	NA

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p<0.05$). UCI: unidad de cuidados intensivos.

Análisis de asociación

Teniendo en cuenta los resultados presentados, se calcularon las respectivas razones de prevalencia para el desarrollo de estas variables, secundario a la exposición de ser diabético.

Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y diabetes mellitus no presentan diferencias en sintomatología con respecto a los no diabéticos; sin embargo, si existe una tendencia de mayor riesgo para mortalidad, estancia en UCI y recaída, sin ser ninguna de estas estadísticamente significativa. No obstante, estos pacientes si tienen 8 veces el riesgo de abandono de la terapia anti tuberculosis comparados con los no diabéticos (p=0.003). **(Tabla 8)**

Tabla 8. Razones de prevalencia del curso clínico de la TB en pacientes diabéticos entre pacientes controlados o no controlados

Variable	RP	IC				*P*
Sintomático	1.00	(	0.82	- 1.22	)	0.982
Muerte	1.33	(	0.64	- 2.77	)	0.448
UCI	1.44	(	0.77	- 2.68	)	0.271
Recaída	2.21	(	0.62	- 7.91	)	0.216
Abandono	8.86	(	1.54	- 50.96	)	0.003*

RP: razón de prevalencia; IC: intervalo de confianza; * Significancia estadística ($p<0.05$). UCI: unidad de cuidados intensivos.

9. Discusión

La prevalencia DM en pacientes con TB a nivel mundial es en promedio del 16% (variación del 5 al 30 %)(57), para Sur América están publicaros reportes de Perú, Guyana y Brasil, mostrando prevalencias del 14%, 11.1% y 6,1% respectivamente(9,58,59), que sumado con datos de México se estima una prevalencia para Latinoamérica del 14,4% del binomio TB-DM (60) , como se resumen en la **Figura 1.** En nuestro estudio la prevalencia mostrada fue del 14,48% la cual concuerda con el promedio mundial y con los estudios hechos en Perú y Guyana; sin embargo, difiere de los datos obtenidos en Brasil, debido en gran parte a que este último es un estudio poblacional con una muestra de pacientes mayor (n=29.276)(9).

La relación TB-DM se observó más frecuentemente en los hombres (62.5% vs 58.7%, p:0.6) y en pacientes de edad avanzada (esta última con relación significativa p: 0.005) dato que va en relación a longevidad de la población actual (según la OMS en Colombia, la expectativa de vida al nacer para el 2015: hombres 71 años, mujeres 78 años) (61). Al tener una población con edad más avanzada en el grupo TB-DM (versus TB sin DM) era de esperarse una mayor prevalencia en las comorbilidades en este grupo, lo que se observó en el caso de hipertensión arterial (71% vs 41% p: 0.002) y enfermedad renal crónica (18.75% vs 6% p: 0.030). Por otra parte, el tabaquismo fue similar en ambos grupos (65.8 vs 37.5%); sin embargo, en los pacientes sin DM el índice paquete año fue levemente mayor (17,5 versus 13,5 p= 0,311), lo que apoya al tabaquismo como factor asociado independiente para el desarrollo de TB mediante la inflamación y el estrés oxidativo que pueden alterar la función monocítica (62).

En la población diabética el 65.62% tenía reportes de Hemoglobina glicosilada (HBA1C), cifra que nos deja ante una falta de registro del control de estos pacientes debido a que en poblaciones similares (pacientes con TB-DM) la frecuencia de medición de HbA1c alcanza el 73,3% (63). Adicionalmente el 38,1% de los pacientes presentaba HBA1c menor al 7% (rango de control), dato importante a tener encuentra ya que al revisar estudios previos, se ha demostrado la asociación entre DM no controlada y TB (por cada 1% de HBA1c por encima de 7 se estima un AOR de 1,13 95% CI, 1.042-1,22 para presentar TB)(64). En nuestro estudio este bajo porcentaje de control glicémico cobra mucha importancia, mostrando que los pacientes sin un adecuado control glicémico tienen una mayor cantidad de días en Unidad de Cuidados Intensivos (13 días versus 0 días, p=0,000). Una cohorte retrospectiva llevada a cabo en Brasil estableció una tasa de mortalidad del 65,7% para los pacientes con TB que eran ingresados a unidad de cuidados intensivos(65), es así que resaltamos que este trabajo es el primero en demostrar esta relación en el binomio TB-DM en Latinoamérica.

Con las cifras previamente mencionadas encontramos un panorama poco favorable respecto al control diabético y sus complicaciones derivadas en los pacientes con TB-DM, ahora bien, al analizar cuál es la repercusión en el maneo de la TB de este grupo de pacientes, se encontró que la razón de prevalencia para abandono fue del 8,85 (1,54-50,96), p=0,003, con una tasa de abandono del 9,8%.

En las limitaciones del estudio encontramos que se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo por lo cual muchos de los datos que buscamos con las variables propuestas no se encontraron todos en las historias de los pacientes.

Adicionalmente los pacientes incluidos en el estudio son pacientes hospitalizados, por lo cual debe realizarse estudios en poblaciones de consulta externa para mirar el comportamiento de este binomio de enfermedades en el paciente ambulatorio.

Planteamos este trabajo como base para realizar un estudio prospectivo siguiendo cohortes de pacientes diabéticos y no diabéticos con tuberculosis y evaluar su comportamiento, logrando así la recolección de la mayoría de datos de las variables propuestas, o plantear un estudio de casos y controles, que deberá hacerse multicéntrico para lograr obtener la muestra adecuada y así corroborar o debatir los resultados de nuestro estudio.

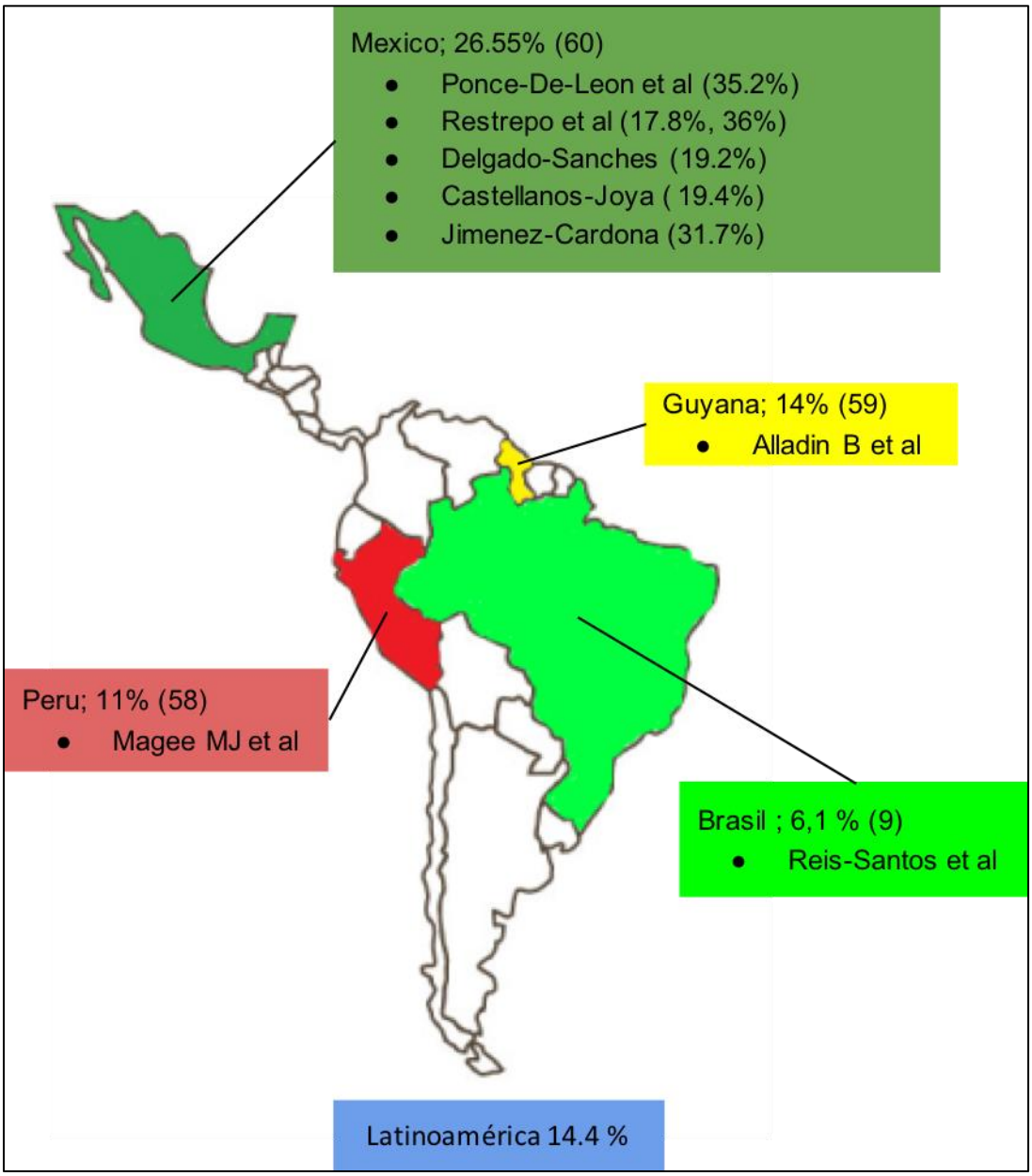

Figura 1. Prevalencia del binomio TB-DM por Latinoamérica con los diversos estudios publicados hasta ahora

10. Conclusiones

- Este estudio da la primera perspectiva de la relación TB-DM en la población colombiana, siendo su prevalencia y características similares en Latinoamérica.
- Existe una tendencia a tener peores desenlaces entre los pacientes con diagnóstico de TB – DM comparados con los pacientes TB – no DM, que si bien en nuestro estudio no es estadísticamente significativa, la misma debe ser tenida en cuenta en el cuidado hospitalario de los pacientes y en futuros estudios.
- Este estudio sugiere que en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y concomitancia de diabetes mellitus, el seguimiento debe ser estricto, dado el mayor riesgo de abandono que estos presentan.
- Los pacientes diabéticos no controlados tienen mayor riesgo de mortalidad e ingreso a UCI durante su estancia hospitalaria, siendo esta última estadísticamente significativa.
- Deben realizarse más estudios en nuestro país con mayores poblaciones y recolecciones prospectivas de datos, los mismos incluyendo también pacientes ambulatorios.

11. Referencias

1. World Heallth Organization. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 18]. Available from: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf
2. Packham S. Tuberculosis in the elderly. Gerontology. 2001 Jul;47(4):175–9.
3. World Heallth Organization. Global Tuberculosis Report 2014 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf?ua=1
4. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. N Engl J Med. 2013 Feb;368(8):745–55.
5. OPS/OMS. Tuberculosis en las Américas, Reporte Regional 2008 [Internet]. 2009. Available from: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/TB_Americas_Reporte_2008.pdf
6. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en las Américas. Informe Regional 2013 Epidemiología, control y financiamiento [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2014. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=29808&lang=es
7. Programa Asi vamos en salud. Tasa de mortalidad por tuberculosis [Internet]. Asi vamos en salud, seguimiento al sector salud. 2009. Available from: https://www.asivamosensalud.org/indicadores/estado-de-salud/tasa-de-mortalidad-por-tuberculosis-georeferenciado
8. Streetman BENG, Banerjee SK. IDF Diabetes ATLAS. Sixth edit. International Diabetes Federation; 2013.
9. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, et al. Socio-demographic and clinical differences in subjects with tuberculosis with and without diabetes mellitus in Brazil--a multivariate analysis. Mokrousov I, editor. PLoS One. 2013 Apr;8(4):e62604.
10. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. Thorax. 2013 Mar;68(3):214–20.
11. Bailey S Lou, Grant P. "The tubercular diabetic": The impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control. Clin Med J R Coll Physicians London. 2011;11(4):344–7.
12. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. TANDEM: understanding diabetes and tuberculosis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Apr;2(4):307–20.
13. Negin J, Abimbola S, Marais BJ. Tuberculosis among older adults - time to take notice. Int J Infect Dis. 2015 Mar;32:135–7.

14. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. Eur J Immunol. 2014;44(3):617–26.

15. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. Immunology. 2007 Apr;120(4):435–46.

16. Schaaf HS, Collins A, Bekker A, Davies PDO. Tuberculosis at extremes of age: Tuberculosis at extremes of age. Respirology. 2010 May;15(5):747–63.

17. Lin Y-H, Chen C, Chen P-Y, Huang J, Ho C, Weng H-H, et al. Screening for pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes elderly: A cross-sectional study in a community hospital. BMC Public Health. 2015;15(1):1–14.

18. Gómez A, Magaña M, López S. Diabetes and other risk factors for multi-drug resistant Tuberculosis in Mexican population with pulmonary Tuberculosis: Case control study. Arch Med Res. 2015;46:142–8.

19. Ugarte-Gil C, Moore DA. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: problema aún sin resolver. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(1):137–142.

20. Dooley KE. Methodological Challenges in the Evaluation of New Tuberculosis Treatment Regimens. ProQuest; 2009.

21. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, Van Der Ven AJAM, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. Trop Med Int Heal. 2010 Nov;15(11):1289–99.

22. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. J Diabetes Metab Disord. 2013;12(1):58.

23. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet Infect Dis. 2009;9(12):737–46.

24. Dixon B. Diabetes and tuberculosis: an unhealthy partnership. Lancet Infect Dis. 2007;7(July):444.

25. Lönnroth K. the Looming Co-Epidemic of Tb-Diabetes : a Call To Action [Internet]. WHO. 2014. Available from: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/EMBARGOED-DMTB-REPORT-Oct-22.pdf

26. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010 [Internet]. 2010 [cited 2017 Nov 24]. 205 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44425/1/9789241564069_eng.pdf

27. World Heallth Organization. Global Tuberculosis Report 2013 [Internet]. World Health Organization. 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf

28. Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: From evidence to policy and practice. Vol. 2, The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2014. p. 730–9.

29. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a

systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008;5(7):e152.

30. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C, et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? Chronic Illn. 2007;3(3):228–45.

31. Chan-Yeung M, Cheung AHK, Dai DLK, Chan FHW, Kam KM, Tam CM, et al. Prevalence and determinants of positive tuberculin reactions of residents in old age homes in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Aug;10(8):892–8.

32. Hernandez Garcia P, Martinez Cruz F, Cayuelas Martinez T. [PPD and chemoprophylaxis in diabetes mellitus]. Aten Primaria. 1992 Feb;9(2):106–8.

33. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. BMJ Open. 2012 Feb;2(1):e000666–e000666.

34. Viloria Jiménez A, Ribera Casado JM. Criterios clínicos de sospecha de tuberculosis en pacientes de edad avanzada. Rev Clin Esp. 2002;202(7):388–90.

35. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa a. M, Ahmad Y, Ottenhoff THM, 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.

36. Banu Rekha V V, Balasubramanian R, Swaminathan S, Ramachandran R, Rahman F, Sundaram V, et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of Category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: An analysis of risk factors. Indian J Med Res. 2007 Nov;126(5):452–8.

37. Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. Respiration. 2001;68(6):595–600.

38. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Karakurum C, Aydin M, Coskunol I. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. Jpn J Infect Dis. 2009 Nov;62(6):423–7.

39. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jan;10(1):74–9.

40. Park SW, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC, et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jul;31(7):1305–10.

41. 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 Apr;80(4):634–9.

42. Heysell SK, Moore JL, Keller SJ, Houpt ER. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA. Emerg Infect Dis. 2010 Oct;16(10):1546–53.

43. Mi F, Tan S, Liang L, Harries AD, Hinderaker SG, Lin Y, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: Pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes

in Guangzhou, China. Trop Med Int Heal. 2013;18(11):1379–85.

44. Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Enarson DA, Chang YC, Chen YT, et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. Floto AR, editor. PLoS One. 2014 Apr;9(4):e93397.

45. Saiki O, Negoro S, Tsuyuguchi I, Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes. Infect Immun. 1980 Apr;28(1):127–31.

46. Martens GW, Arikan MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007 Nov;37(5):518–24.

47. Vallerskog T, Martens GW, Kornfeld H. Diabetic mice display a delayed adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis. J Immunol. 2010 Jun;184(11):6275–82.

48. Mo Y, Wan R, Wang J, Chien S, Tollerud DJ, Zhang Q. Diabetes is associated with increased sensitivity of alveolar macrophages to urban particulate matter exposure. Toxicology. 2009 Aug;262(2):130–7.

49. Wykretowicz A, Wierusz-Wysocka B, Wysocki J, Szczepanik A, Wysocki H. Impairment of the oxygen-dependent microbicidal mechanisms of polymorphonuclear neutrophils in patients with type 2 diabetes is not associated with increased susceptibility to infection. Diabetes Res Clin Pract. 1993 Mar;19(3):195–201.

50. Toure F, Zahm J-M, Garnotel R, Lambert E, Bonnet N, Schmidt AM, et al. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) modulates neutrophil adhesion and migration on glycoxidated extracellular matrix. Biochem J. 2008 Dec;416(2):255–61.

51. Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2009;27:393–422.

52. 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 Sep;47(5):634–41.

53. Kumar NP, Sridhar R, Banurekha V V, Jawahar MS, Fay MP, Nutman TB, et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary tuberculosis is associated with heightened systemic type 1, type 17, and other proinflammatory cytokines. Ann Am Thorac Soc. 2013 Oct;10(5):441–9.

54. Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. Nat Med. 2008 Mar;14(3):275–81.

55. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, van der Ven-Jongekrijg J, Ottenhoff THM, van der Meer JWM, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Feb;27(2):97–103.

56. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. BMC Med Res Methodol. 2003;3(1):21.

57. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. Vol. 12, PLoS ONE. 2017. p. 1–25.

58. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. Int J Infect Dis. 2013 Jun 1;17(6):e404-12.

59. Alladin B, Mack S, Singh A, Singh C, Smith B, Cummings E, et al. Tuberculosis and diabetes in Guyana. Int J Infect Dis. 2011;15(12):e818–21.

60. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. PLoS One. 2017;12(4):1–25.

61. Esperanza de vida al nacer OMS | Colombia [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2015. Available from: http://www.who.int/countries/col/es/

62. Chan ED, Kinney WH, Honda JR, Bishwakarma R, Gangavelli A, Mya J, et al. Tobacco exposure and susceptibility to tuberculosis: Is there a smoking gun? Tuberculosis. 2014;94(6):544–50.

63. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. PLoS One. 2015;10(3):1–15.

64. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME, Liu Q, Chen C, Hallowell BD, et al. Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 Oct 20;XX(0):1–9. Available from: http://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/cix632/4558630

65. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2010;10(1):54.

Anexos

11.1. Anexo 1. Formato de recolección de información (cuestionario)

Tuberculosis y Diabetes Mellitis
Instrumento de recoleccion

Informacion Socio-Demografica

Identificación_____ Edad ___ Sexo ___

Escolaridad___ Procedencia ___ Estado laboral ___ Estado civil___ Estrato ___

Peso (kg)____ Talla(cm) ____ IMC _____

Antecedenres-Diabetes

Diabetes ___ Tipo ___Tiempo de diagnóstico _____ Control glucométrico _____

HbA1C (valor) _____ Control HbA1c _____

Tratamiento: Hipoglucemiante oral _____ Insulina_____

Antecedentes personales

HTA ___ ERC ___ Tabaquismo___ Índice paquete año(IPA)____ Alcoholismo____

Enfermedad pulmonar estructural previa_____ Antecedente exposicional_____

Signos Vitales de ingreso

TA:___ TAM___ FC___ FR ___ SaO2: ___

Síntomas

Tos hemoptoica___ Fiebre___ Tos___ Pérdida de peso ___ Diaforesis nocturna___ Disnea___

Evolución de TB

Fecha diagnóstico de TB _____ Método Diagnóstico de TB_____

Reporte de BAL_____ Tipo de TB_____

Leucocitos de ingreso_____ Linfocitos de ingreso_____ Neutrófilos de ingreso_____

Monocitos de ingreso_____ Hemoglobina de ingreso_____ Glicemia de ingreso_____

Creatinina_____ PaO2 inicial_____ PAFI inicial_____

Hallazgos en Rx de tórax de ingreso

Normal ___ Opacidades reticulares___ Opacidades reticulonodulares ___ Opacidades alveolares __

Opacidad Nodular ____ Patrón miliar ___ Cavitaciones ____Derrame pleural___ Nódulos pulmonares ___

Curso clínico

Estancia hospitalaria inicial ____ UCI ___ Muerte ___ Tiempo de curación ____

Caso Nuevo___ Recaída ___ Fracaso ___ Abandono___ Resistencia___

INSTRUCTIVO DE DILIGENCIAMIENTO

Variables

Datos sociodemográficos

- Sexo
  - 0 Masculino
  - 1 Femenino
- Escolaridad
  0. Sin educación
  1. Primaria completa
  2. Bachillerato completo
  3. Técnico completo
  4. Universitario completo
- Procedendia
  - 0. Urbano
    1. Rural
    99. Sin información

- Estado laboral
  - 0. Estudiante
    1. Empleado
    2. Independiente
    3. Pensionado
    4. Desempleado
    99. Sin información
- Estado civil
  - 0. Soltero
    1. Casado / Unión libre
    2. Separado / Divorciado
    3. Viudo
- Estrato
  - 0. Alto (4,5,6)
  - 1. Bajo (1-3)
  - 99. No información

Antecedentes-Diabetes

- Diabetes
  - 0 NO
  - 1 SI
- Tipo dm
  - 0 tipo 1
  - 1 tipo 2
- Tiempo Diagnostico
  - Nuemero en Años
- Control glucometrico
  - Toma de glucometrias en hospital
  - 0 NO
  - 1 SI
  - 99 no se sabe
- Valor HbA1c
  - Valor numerico

- Control HBA1C
  - 0 < 7
  - 1 > 7

- Tratamiento
  - 0 hipoglucemiante oral (si tiene especificar)
  - 1 Insulina
- HTA
  - 0 NO
  - 1 SI
- ERC (TFG < 60)
  - 0- NO
  - 1 SI
- Tabaquismo (CONSUMIO TABACO)
  - 0 NO
  - 1 SI
- IPA (Número de cigarrillos consumidos al día x años de tabaquismo) / 20)
  - Resgitras numero si tine
  - Si no tiene poner 99 (sin informacion)

- Alcoholismo
    - 0. No
      1. Si
    - 99. sin informacion
- Enfermedad Pulmonar
    - 0. No
    - 1. Bronquiectasias
    - 2. Silicosis
    - 3. Otros (especificicar cual)
- Antecedene exposición laboral a sílice, carbón, asbesto u otro compuesto que predisponga a enfermedad pulmonar
    - 0 nO
    - 1 so

Sintomas

- Tos hemoptoica
    - 0 no
    - 1 si
- Fiebre (> 38.3 o registrada en HC)
    - 0 no
    - 1 s
- perdida de peso (mas del 10% durante enfermeda O registrada en HC)
    - 0 no
    - 1 si
- diaforesis nocturna, disnea
    - 0 no
    - 1 si

Evolucion TB

- Fecha Dx TB
    - Dia/mes /año
- Metodo Dx Tb
    - 0. Baciloscopia en esputo
      1. Baciloscopia en BAL
      2. Cultivo
      3. Liberación de interferón
      4. Amplificación de ácidos nucleicos
    - 5. Histopatológico
    - 6. Adenosin deaminasa
    - 7. Imagenológico
    - 8. PPD
    - 9. Clínico
- Reporte de BAL
    - 0: negativo
    - 1: + < 1 BARR en 100 campos
    - 2: ++ 1-10 BARR en 50 campos
    - 3: +++ > 10 BARR en 20 campos
- Tipo de TB
    - 0 Pulmonar
    - 1 Pleural
    - 2 SNC

    - 3 Ósea
    - 4 Gastrointestinal
    - 5 Genitourinaria
    - 6 Ganglionar
    - 7 Miliar
    - 8 Renal
    - 9 Peritoneal
- Hallazgos radiograficos
    - 0 Normal
    - 1 Op reticular
    - 2 Op retículo nodula
    - 3 op alveolar
    - 4 Op nodular
    - 5 Patrón miliar
    - 6 Cavitaciones (#)
    - 7 Derrame pleural
    - 8 Nodulos Pulmonares

- Estancia hospitalaria
    - Dias hospitlizado
- Muerte,curacion, caso nuevo, recaida, fracaso , abandono, resitencia
    - 0 no
    - 1 si

Dra. María Mercedes Botero Gutiérrez Dr. Juan Sebastián Espinosa Serna

Residentes Medicina Interna, Universidad del Rosario