Instituto Nacional de Salud Pública

PROGRAMA ACADÉMICO:

DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA

Propuesta de Artículos para titulación

1. **Tasas de incidencia y respuesta al tratamiento en la asociación Diabetes mellitus-Tuberculosis en México. Análisis del Registro Nacional de Tuberculosis 2000-2012.**
2. **Resultados de la implementación de un modelo piloto de detección y manejo conjuntos de pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus en México.**

Postulante: MCSP. Martín Castellanos Joya

Comité de Tesis:

Dra. Lourdes García García (Directora)

Dr. Simón Barquera

Dra. Luz Arenas

Ciclo escolar 2011-2012

Introducción.

En México la tuberculosis (TB) y la diabetes mellitus (DM) representan dos serios problemas y grandes retos para la salud pública, el primero con cerca de 20 mil casos y 2,000 muertes por año, y el segundo con más de 400,000 casos anuales y una altísima mortalidad de hasta 74 mil defunciones anuales. Sin embargo cuando ambas se presentan en una misma persona, representan un reto aún más desafiante, primero para identificarlas oportunamente y segundo para atenderlas con 2 tratamientos simultáneos, uno (el de la TB) para curarla y otro (el de la DM) para controlarla.

Diversos estudios fisiopatológicos explican que la diabetes predispone a la alteración de la migración de los neutrófilos, a la alteración de los fagocitos y por ende de la actividad bactericida, por lo que estos defectos explican el porqué cuando se vive con diabetes se predispone a presentar infecciones piógenas como la tuberculosis.

En 2012 en México uno de cada 5 enfermos de TB presentó además DM tipo II (DM2), lo que implica una fuerte necesidad de considerarla como un factor determinante en la incidencia futura de la tuberculosis (TB), debido a que las personas con DM2 pueden infectarse más fácilmente de TB o tener un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad cuando ya se vive con TB latente, en comparación con quienes no tienen diabetes.

Existe poca evidencia científica sobre el respaldo de guías específicas o mecanismos de colaboración entre los programas nacionales de prevención y control de la tuberculosis y diabetes, sin embargo, recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (Unión) reconocieron la necesidad de dichas guías, y publicaron una propuesta de marco colaborativo para la atención y control de ambas enfermedades de manera simultánea.

Dado lo anterior, el presente trabajo evidencia por un lado, la creciente relación de ambas patologías en México, con un incremento de 143 y 381% para Tb pulmonar y TB extrapulmonar respectivamente, tan solo doce años de observación (2000-2012) así como los resultados del tratamiento de la tuberculosis en éstos, y por otro lado se demuestra que mediante la implementación de un modelo de intervención conjunto (TB/DM2) es posible alcanzar tasas de éxito terapéutico en tuberculosis muy aceptables, en contraste con la evidencia de otros estudios que manifiestan que este tipo de pacientes tienden a retardar la negativización de la bacteriología en TB, así como a fracasar y/o convertirse en fármacorresistentes.

Se proponen además, una serie de recomendaciones que deberán ser refinadas para el abordaje conjunto de la TB y la DM desde ambos programas nacionales a fin de disminuir su impacto en la población mexicana.

Tasas de incidencia y respuesta al tratamiento en la asociación Diabetes mellitus-Tuberculosis en México. Análisis del Registro Nacional de Tuberculosis 2000-2012.

Martín Castellanos-Joya MCSP[1], Guadalupe Delgado-Sánchez L Nut MSP[2], Pablo Cruz-Hervert MCD, MC[2]; Victor Manuel Ortega-Baeza MC, MSP[2]; Leticia Ferreyra-Reyes MC, MSP[2]; Elizabeth Ferreira-Guerrero MC, Esp[2;] Andrés Hernández MC, Esp [3]; Rogelio Montero-Campos Lic Inf, M Inf[2], José Antonio Sulca[1], Ma. de Lourdes Martínez-Olivares[1], Norma Mongua-Rodríguez MSP [2], Jesús Felipe González-Roldán[1], Lourdes García-García MC Dr C[2].

1. Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis. CENAPRECE/ Secretaría de Salud. Benjamín Franklin No. 132, Col. Escandón, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11800, México, D.F.
2. Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad # 655, Col. Sta. María Ahuacatitlán, Cuernavaca, Mor. México C.P. 62100
3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Calzada de Tlalpan 4502 Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, D.F, C.P. 14080

Correspondencia: Lourdes García-García, Instituto Nacional de Salud Pública

Av. Universidad # 655, Col. Sta. María Ahuacatitlán, C.P. 62100,

Cuernavaca, Morelos. México

Tel (52) 777 329-30-00. Ext. 2105

Email: garcigarml@gmail.com

Palabras clave: Tuberculosis, diabetes, tendencias, epidemiología, tasas, resultado de tratamiento, registro de casos, México.

RESUMEN

Antecedentes. La tuberculosis (TB) continúa representando un problema de salud en México en tanto que la diabetes mellitus tipo 2 (DM) ha venido incrementándose en años recientes. **Objetivo**. Describir las tendencias en las tasas de incidencia de TB en comorbilidad con DM, así como comparar los resultados del tratamiento antituberculoso en pacientes con y sin DM. **Materiales y métodos.** Análisis del Registro Nacional de Casos de Tuberculosis de 2000 a 2012. Se analizaron las tendencias de las tasas de incidencia TB y su porcentaje de cambio (en todas sus formas, pulmonar y extrapulmonar) de acuerdo al diagnóstico previo de DM entre 2000 a 2005 y 2006 a 2012, así como el periodo 2000 a 2012. Mediante análisis de regresión logística se analizó la asociación entre DM y fracaso al tratamiento. **Resultados.** En México, las tasas de incidencia de TB en todas sus formas, TB pulmonar (TBP) y TB extrapulmonar aumentaron de 2000 a 2012 (10.48%, 2.12% y 82.21%, p <0.001), al igual que las tasas de incidencia de TB, TBP y TB extrapulmonar en comorbilidad con DM (90.14%, 82.98% y 290.91%, p <0.001). En cambio, las tasas de TB no asociadas a DM en todas sus formas y TBP disminuyeron (-0.47% y- 9.95%) en tanto que las formas extrapulmonares se incrementaron en 72.73%. Los pacientes con diagnóstico previo de DM tuvieron mayor posibilidad de fracasar al tratamiento (Razón de momios ajustada, 1.23; IC95% 1.10, 1.38; p <0.001) en comparación con quienes no tenían DM. **Conclusión.** Las tasas de incidencia de TB y de TB/DM aumentaron significativamente entre 2000 a 2012 en contraste con la disminución de tasas de TB no asociada a DM. Los pacientes con TB y DM tuvieron mayor probabilidad de fracasar al tratamiento antituberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis, diabetes, tendencias, epidemiología, tasas, resultado de tratamiento, registro de casos, México.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa representando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países de bajos y medianos ingresos, en los cuales el número de personas con diabetes mellitus tipo II (DM) también se está incrementando aceleradamente[1, 2]. El problema en México es particularmente grave ya que si bien la tasa de incidencia de TB estimada por la OMS puede catalogarse como intermedia (23 por 100 mil habitantes en 2012)[1] existe una alta prevalencia de DM (9.17% en personas > de 20 años, 6.4 millones de personas) representando el sexto lugar con más personas de 20-79 años con DM a nivel mundial.[2, 3]. Esta convergencia de epidemias, ha llevado a la Federación Internacional de Diabetes (FID) a concluir que más del 10% de los casos de TB pueden atribuirse a la DM.[2]

Muchos estudios han explorado la relación entre DM y TB, incluyendo una revisión sistemática reciente que demostró que el riesgo de TB en personas con DM triplica el de las personas que no padecen DM.[4] Más aún la evidencia indica que la DM empeora las consecuencias clínicas de pacientes con ambas morbilidades. [5, 6]

Dada la magnitud y consecuencias clínicas de la asociación de la DM y TB en México, el objetivo de este estudio fue analizar la tendencia de las tasas de incidencia de casos de TB en comorbilidad con DM, así como la frecuencia de falla al tratamiento en estos pacientes en el periodo comprendido entre 2000 y 2012.

METODOLOGÍA

Se analizaron los datos contenidos en el Registro Nacional de Casos de Tuberculosis en México, abarcando los períodos 2000 a 2005 y 2007 a 2012. En México, de acuerdo a la NOM-017-SSA-1993 Para la Vigilancia Epidemiológica [7] todo caso de TB debe ser registrado en los establecimientos para la atención médica, donde inicia la generación

de la información sobre casos de TB, a través del 1) llenado de la hoja diaria de la consulta externa institucional del Sistema de Información en Salud (SIS), 2)llenado del estudio epidemiológico de caso (SUIVE 2) y 3) ingreso de datos en la Plataforma única de información, módulo TB, concentrándose en el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE), a cargo del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) responsabilidad de la Dirección General de Epidemiología en la Secretaría de Salud.

La Norma Oficial de Tuberculosis define al caso de TB confirmado como "… enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopía, cultivo o histopatología"[8]. De acuerdo a las normas oficiales los pacientes con TB son tratados bajo el régimen Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) siguiendo el esquema estándar recomendado por la OMS de 4 medicamentos (2HRZE/4HR) en pacientes recién diagnosticados y 5 medicamentos (2HRZES/1HRZE/5HRE) en pacientes tratados previamente. Los pacientes portadores de cepas resistentes a isoniacida y rifampicina se trataron con apoyo del Comité de Luz Verde con esquema estandarizado de medicamentos de segunda línea utilizando por lo menos cuatro medicamentos con alta probabilidad de ser eficaces por 18 a 24 meses después de la conversión del cultivo.[8]

Para este análisis se incluyeron personas de 20 o más años con diagnóstico de TB registrado en el Registro Nacional de Casos de Tuberculosis en los periodos 2000-2005 y 2007-2012.

Análisis estadístico: Se clasificó a los pacientes con DM si el paciente había sido diagnosticado como con DM previamente por un médico. El resultado de tratamiento antituberculoso se definió de acuerdo a la norma oficial y se detallan en la Tabla 1.[8]

Tabla 1. Definiciones de los resultados de tratamiento

Curación	Tratamiento completado con desaparición de signos y síntomas, con dos o más baciloscopias o cultivos negativos al término del tratamiento
Fracaso	Baciloscopía o cultivo positivos 5 meses o después de iniciado el tratamiento
Tratamiento terminado	Tratamiento completado sin cumplir los criterios para ser clasificado como curación o fracaso
Éxito terapéutico	Curados y tratamiento terminado
Muerte durante el tratamiento	Muerte por cualquier causa durante el tratamiento antituberculosis
Abandono	Interrupción del tratamiento durante 30 días o más
Traslado/ referido	Paciente trasladado a otra institución fuera del sitio de estudio

Se consideraron tres regiones del país: Centro y Ciudad de México, Norte y Sur, de acuerdo a la regionalización utilizada en los reporte de las ENSANUT.

La sensibilidad a fármacos fue considerada en tres categorías: 1) sensible, si el paciente era sensible a todos los fármacos, 2) resistente, si era resistente a al menos un

medicamento, pero no a isoniacida y rifampicina simultáneamente y 3) multidrogoresistente [(MDR) resistente a isoniacida y rifampicina de manera simultánea].

Las tasas de incidencia se calcularon utilizando como numerador los datos del Registro Nacional de Casos de Tuberculosis y como denominador los censos de población, de acuerdo a la información del Instituto Nacional de Geografía e Informática. [9] La estimación anual de la población se realizó extrapolando la información a los años no censales asumiendo un crecimiento anual estable. Las tasas se analizaron desde tres enfoques de acuerdo a la localización de la enfermedad: 1) TB en todas sus formas según diagnóstico previo de DM; 2) TB pulmonar según diagnóstico previo de DM y 3) TB extrapulmonar según diagnóstico previo de DM.

Se compararon las tasas de incidencia de TB para los periodos 2000 a 2005 y 2007 a 2012 utilizando la prueba de Ji cuadrada de tendencias para variables categóricas. El análisis se realizó por decenios de edad, desde 20 hasta 70 y más años.

Cada enfoque fue comparado para cada periodo y para el periodo completo mediante Ji cuadrada de tendencias, para lo cual se utilizó el número de casos y población correspondiente.

Se calcularon porcentajes de cambio de los casos y las tasas para los periodos 2000 a 2005, 2007 a 2012 y el periodo completo.

Se compararon las características de los pacientes con información sobre diagnóstico previo de DM con las de los pacientes en quienes no se contaba con esta información.

Se compararon las características sociodemográficas (sexo, edad, región del país), derechohabiencia, clínicas (embarazo, tipo de tuberculosis, tipo de paciente,

retratamiento, método diagnóstico) y de laboratorio (sensibilidad a fármacos), de los pacientes con diagnóstico previo de DM con las de los pacientes sin DM. Para las variables dicotómicas se estimó la Ji cuadrada de Pearson y para las variable continuas se realizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se evaluó mediante modelos de regresión logística la asociación entre diagnóstico previo de DM y fracaso al tratamiento ajustando por variables sociodemográficas y clínicas. En el modelo se incluyeron las variables con $p \leq 0.20$ en el análisis bivariado y que tuvieran plausibilidad biológica.

Dado que solamente el 1.12% (2,188) de los registros contaron con información sobre susceptibilidad a medicamentos antituberculosis se compararon las características de los pacientes en quienes se contó con esta información con las de los pacientes en quienes no se contó con información sobre susceptibilidad a medicamentos antituberculosos. En este subgrupo se modeló también la asociación entre fracaso al tratamiento y diagnóstico previo de DM.

Se realizó el diagnóstico de los modelos de regresión logística mediante la evaluación de bondad de ajuste, especificación del modelo y multicolinealidad. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico STATA 11.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se notificaron 205,431 casos (94,715 de 2000-2005 y 110,716 de 2007 a 2012). De ellos, 194,717 (94.78%) tenían información sobre diagnóstico previo de DM y en 10,714 (5.22%) no se contó con esta información. Al comparar los pacientes en quienes se contó con información sobre DM con aquellos en quienes no se contó con esta información se observó que aquellos con información incompleta fueron en mayor proporción hombres; más jóvenes; con TB de localización

pulmonar; con antecedente de tratamiento previo para TB y mayor probabilidad de tener desenlaces desfavorables (Tabla Suplementaria 1).

De las 194,717 personas que constituyó la población de estudio, 17.49% (34,059) también tenían DM. En general (incluyendo a personas con y sin DM), la tasa de incidencia de TB en todas sus formas tuvo un aumento de 10.48% entre 2000 y 2012 (ptrend <0.001), con un incremento en el periodo 2000-2005 (18.65%, ptrend <0.001) y disminución en el siguiente periodo (-4.49%, ptrend <0.001). Entre 2000 y 2012 las tasas entre personas de 20-29 y de 30-39 años tuvieron un mayor porcentaje de incremento en tanto que entre las de 60-69 y 70 y más se observó disminución. Las tasas de incidencia de TB en todas sus formas en comorbilidad con DM aumentó de 2000 a 2012 en 90.14% (ptrend <0.001), con un mayor incremento en el periodo 2000-2005 (22.45%, ptrend <0.001). La tasa de incidencia aumentó en todos los grupos etarios, principalmente el de 20-29 años, con 148.15% (ptrend <0.001). Las tasas de incidencia de TB en todas sus formas sin comorbilidad con DM aumentaron de 2000-2005 (18.12%, ptrend <0.001) y disminuyendo en 2007-2012 (-5.86%, ptrend <0.001), pero con una ligera disminución en el periodo completo (-0.47%, ptrend <0.001) (Tabla 1; Figura 1). El análisis por grupos de edad mostró aumento al comparar las tasas de 2012 con las de 2000 para los individuos de 20-29 y de 30-39 en tanto que en el resto de grupos las tasas del 2012 disminuyeron en comparación con las del 2000.

La tasa de incidencia de TBP tuvo la misma tendencia que la tasa de incidencia de TB en todas sus formas, pero con distinta magnitud. En general (personas con y sin DM) la tasa de incidencia aumentó 2.12% (ptrend <0.001), con aumento en el primer periodo (15.71%, ptrend <0.001) y disminución en el segundo (-8.31, ptrend <0.001). En el periodo 2000-2012, la tasa de incidencia aumentó en personas de 20-39 años y disminuyó en personas de 40 y más años de edad. La tasa de incidencia de TBP/DM

aumentó 82.98% (ptrend <0.001); con una disminución estadísticamente no significativa en 2007-2012 (-0.58%). En el periodo 2000-2012 la tasa aumentó en todos los grupos de edad, principalmente en el de 20-29 años. La tasa de incidencia de TBP sin DM disminuyó 9.95% (ptrend <0.001), aumentando en 2000-2005 (14.77%, ptrend <0.001) y disminuyendo en 2007-2012 (-10.38%, ptrend <0.001). Los grupos de edad con aumento en la tasa fueron los de 20-29 y de 30-39 años (Tabla 2; Figura 1).

Las tasas de TB extrapulmonar aumentaron. La tasa de incidencia en pacientes con y sin TB aumentó 82.81% (ptrend <0.001), con tendencias de incremento todos los años y en todos los grupos etarios. La tasa de incidencia aumentó en los grupos de 20-59 años, en los periodos 2000-2005, 2007-2012 y 2000-2012, con diferencias en la tendencia estadísticamente significativas. Las tasas de incidencia en personas con y sin DM aumentaron en 2000-2012 (290.91%, ptrend <0.001 y 72.73% ptrend <0.001, respectivamente) y mantuvieron la misma tendencia anualmente y por grupo de edad (Tabla 2; Figura 2).

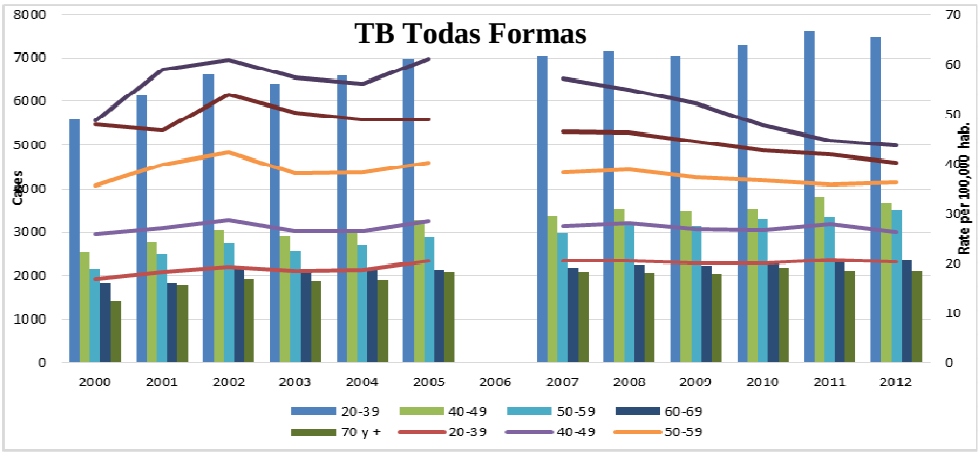
Tabla 2. Tendencias de la incidencia de TB según diagnóstico previo de DM, México 2000-2012. Los cambios en las tendencias de cambio de las tasas de incidencia resultaron significativos entre 2000 a 2005, 2007 a 2012 y 2000 a 2012 con excepción de TB pulmonar con DM entre 2007 a 2012 y TB extrapulmonar con DM entre 2000 a 2005.

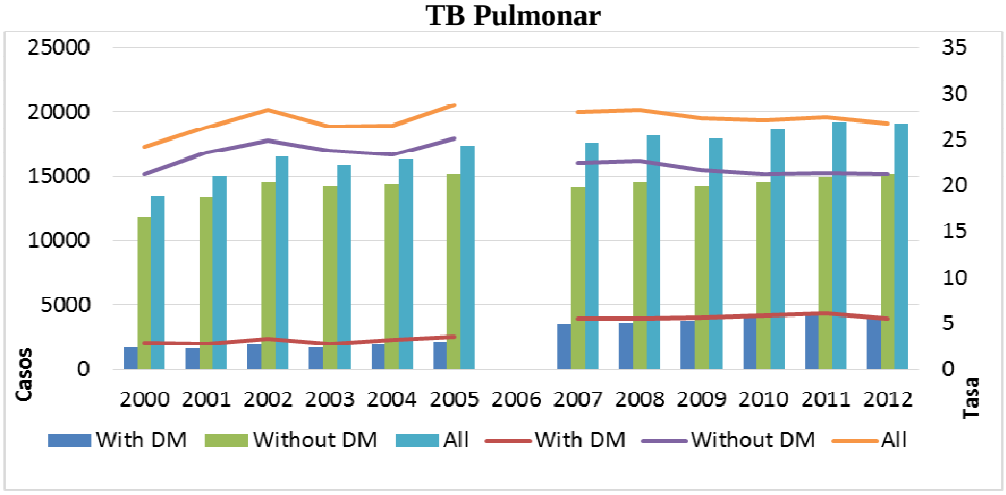
Tipo de TB		Año													2000-2005	2007-2012	2000-2012
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	% de cambio	% de cambio	% de cambio
TB en todas sus formas																	
TB con DM	No.	1637	1588	1969	1643	2008	2173	3474	3576	3708	4049	4242	3992	34059	32.74	14.91	143.86
	Tasa	2.94	2.78	3.36	2.74	3.27	3.6	5.52	5.57	5.66	5.9	6.06	5.59	4.5	22.45	1.27	90.14
TB sin DM	No.	11870	13444	14573	14254	14351	15193	14171	14576	14229	14578	14977	15144	171360	27.99	6.87	27.58
	Tasa	21.3	23.52	24.87	23.74	23.34	25.16	22.52	22.69	21.72	21.25	21.39	21.2	22.66	18.12	-5.86	-0.47
TB con o sin TB	No.	13507	15032	16542	15897	16359	17366	17645	18152	17937	18627	19219	19136	205419	28.57	8.45	41.67
	Tasa	24.24	26.3	28.23	26.48	26.6	28.76	28.04	28.26	27.37	27.15	27.44	26.78	27.17	18.65	-4.49	10.48
TB pulmonar																	
TBP con DM	No.	1573	1518	1886	1580	1923	2077	3269	3352	3483	3787	3957	3684	32089	32.04	12.7	134.2
	Tasa	2.82	2.66	3.22	2.63	3.13	3.44	5.19	5.22	5.32	5.52	5.65	5.16	4.24	21.99	-0.58	82.98
TBP sin DM	No.	10523	11923	12772	12470	12400	13091	11946	12051	11712	11836	12117	12157	144998	24.4	1.77	15.53
	Tasa	18.89	20.86	21.8	20.77	20.17	21.68	18.98	18.76	17.87	17.25	17.3	17.01	19.18	14.77	-10.38	-9.95
TBP con o sin DM	No.	12096	13441	14658	14050	14323	15168	15215	15403	15195	15623	16074	15841	177087	25.4	4.11	30.96
	Tasa	21.71	23.52	25.01	23.4	23.29	25.12	24.18	23.98	23.19	22.77	22.95	22.17	23.42	15.71	-8.31	2.12
TB extra-pulmonar																	
TB extra-pulmonar con DM	No.	64	70	83	63	85	96	205	224	225	262	285	308	1970	50	50.24	381.25
	Tasa	0.11	0.12	0.14	0.1	0.14	0.16	0.33	0.35	0.34	0.38	0.41	0.43	0.26	45.45	30.3	290.91
TB	No.	1347	1521	1801	1784	1951	2102	2225	2525	2517	2742	2860	2987	26362	56.05	34.25	121.75

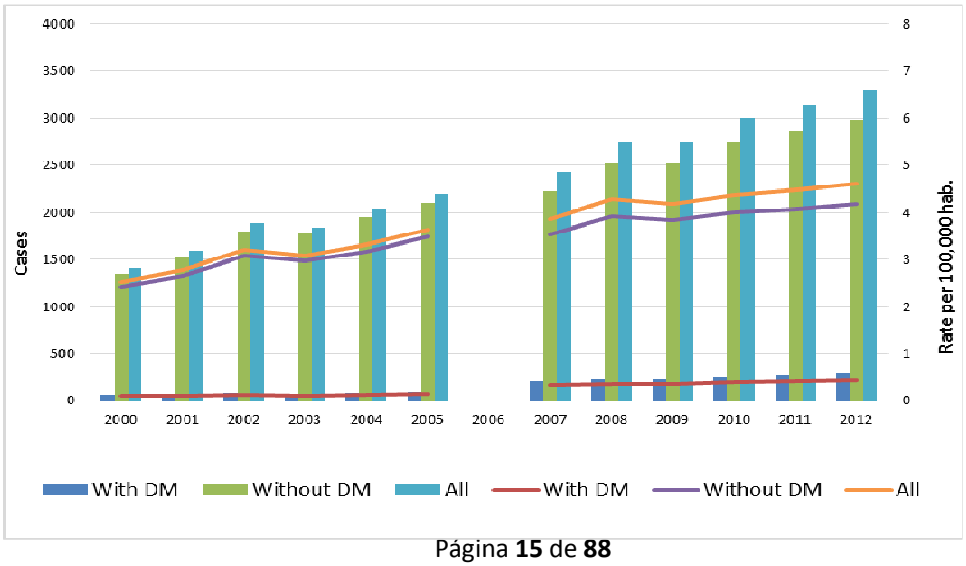
extrapulmonar sin DM	Tasa	2.42	2.66	3.07	2.97	3.17	3.48	3.54	3.93	3.84	4	4.08	4.18	3.49	43.8	18.08	72.73
TB extrapulmonar con o sin DM	No.	1411	1591	1884	1847	2036	2198	2430	2749	2742	3004	3145	3295	28332	55.78	35.6	133.52
	Tasa	2.53	2.78	3.22	3.08	3.31	3.64	3.86	4.28	4.18	4.38	4.49	4.61	3.75	43.87	19.43	82.21

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; TBP, Tuberculosis pulmonar.

Figura 1. Tendencias de la incidencia de casos y tasas de TB según tipo de TB y diagnóstico previo de DM, México 2000-2005 y 2007-2012.





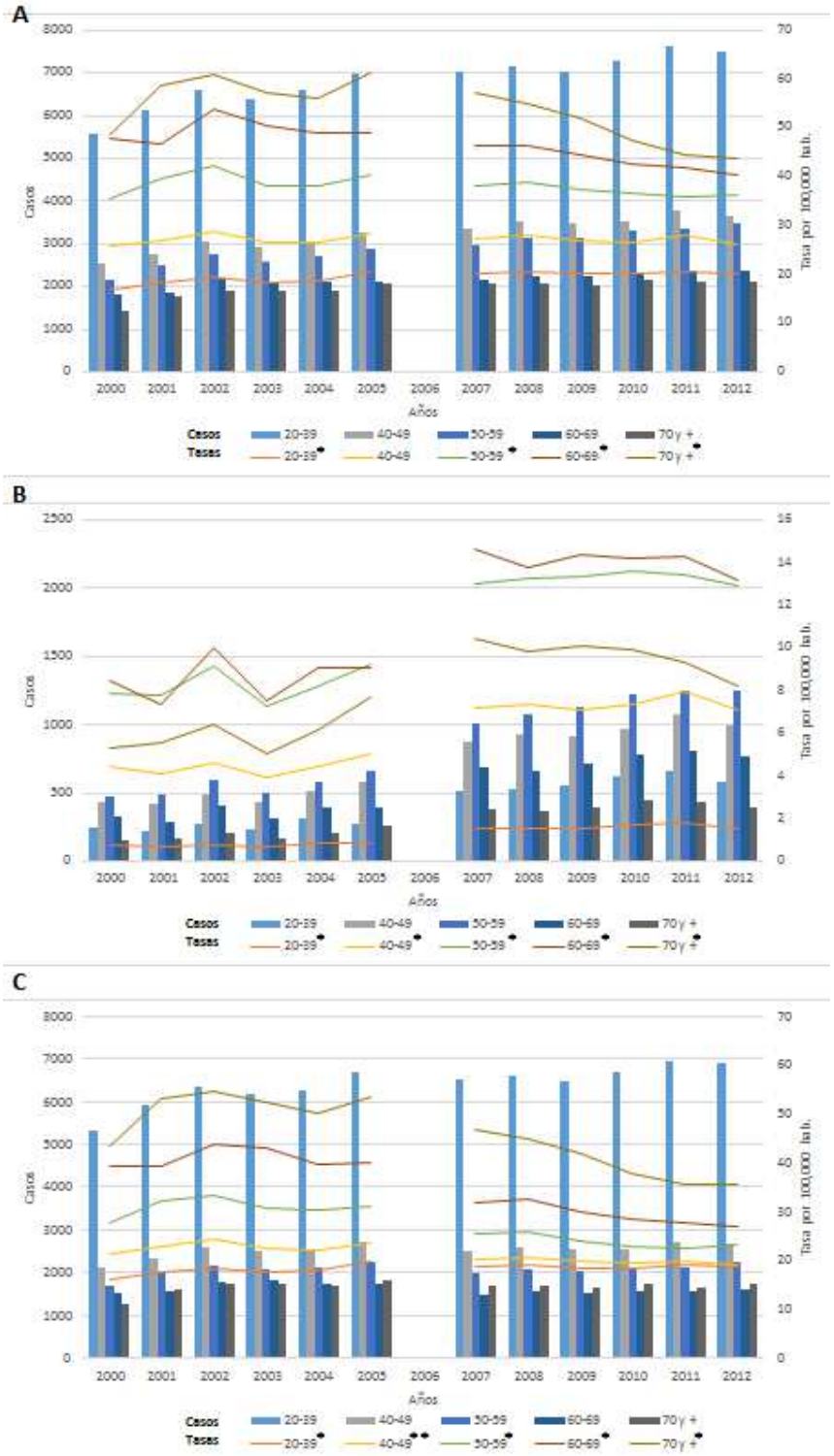


El panel A muestra las tasas de incidencia de TB en todas sus formas; porcentajes de cambio para el periodo 2000-2012: 41.67% en el número de casos y 10.48% en la tasa. El panel B las tasas de incidencia de TBP; porcentajes de cambio para el periodo 2000-2012: 30.96% en el número de casos y 2.12% en la tasa. El panel C las tasas de incidencia de TB extrapulmonar; porcentajes de cambio para el periodo 2000-2012: 133.52% en el número de casos y 82.21% en la tasa.

* ptrend <0.001.

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus.

Figura 2. Tendencias de la incidencia de casos y tasas de TB en todas sus formas según grupos etarios y diagnóstico previo de DM, México 2000-2005 y 2007-2012.



Cada panel muestra el número de casos de TB (barra) y tasas de incidencia de TB (línea) por año (2000 a 2012). El panel A muestra las tasas de incidencia de TB total (con y sin DM): 1) porcentajes de cambio en número de casos: 34.38% en 20-39 años, 44.73% en 40-49 años, 62.76% en 50-59 años, 29.07% en 60-69 años y 49.19% en 70 y más años, y 2) porcentajes de cambio en tasas: 19.97% en 20-39 años, 1.78% en 40-49 años, 1.46% en 50-59 años, -15.75% en 60-69 años y -10.10% en 70 y más años. El panel B muestra las tasas de incidencia de TB con DM: 1) porcentajes de cambio de número de casos: 130.28% en 20-39 años, 129.20% en 40-49 años, 163.77% en 50-59 años, 137.54% en 60-69 años y 159.74% en 70 y más años, y 2) porcentajes de cambio de la tasa: 105.59% en 20-39 años, 61.31% en 40-49 años, 64.41% en 50-59 años, 55.12% en 60-69 años y 56.36% en 70 y más años. El panel C muestra las tasas de incidencia de TB sin DM: 1) porcentajes de cambio de número de casos: 29.86% en 20-39 años, 27.24% en 40-49 años, 34.31% en 50-59 años, 5.65% en 60-69 años y 35.75% en 70 y más años, y 2) porcentajes de cambio de la tasa: 15.93% en 20-39 años, -10.53% en 40-49 años, -16.25% en 50-59 años, -31.03% en 60-69 años y -18.19% en 70 y más años.

* ptrend <0.001; ** ptrend <0.050.

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus.

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de TB fueron hombres, de 20-49 años de edad (58.81%), diagnosticados en el sur del país y sin derechohabiencia. Sólo 1.69% de los casos fueron diagnosticados con cultivo. De los casos en quienes se contó con información de resistencia a fármacos, 8.04% tuvieron algún tipo de resistencia y 42.00% fueron resistentes a isoniacida y rifampicina. Al final del tratamiento antituberculosis 81.56% curaron o terminaron el tratamiento. 1.52% fracasaron, 7.58% abandonaron y 1.52% murieron durante el tratamiento (Tabla 3).

En comparación con los casos de TB sin DM, los casos de TB con DM tuvieron mayor probabilidad de ser mujeres, de mayor edad, residentes de los estados del sur, no derechohabientes y haber sido diagnosticados entre 2007 a 2012. Entre los pacientes con DM fue mayor la proporción de pacientes que concluyeron con éxito el tratamiento y menor la proporción de abandono y defunciones.

Tabla 3. Características de las personas diagnosticadas con TB según diagnóstico de DM, México 2000-2012

Característica	**Total n/N (%)**	**TB con DM n/N (%)**	**TB sin DM n/N (%)**	**Valor *p***	**OR (IC 95%)**	**Valor *p***
Mujer	73,933/194,717 (37.97)	14,727/34,059 (43.24)	59,206/160,652 (36.85)	<0.001	1.31 (1.27-1.37)	<0.001
Edad (años) [mediana (RIQ)]	45 (32-59)	53 (44-61)	42 (30-58)	<0.001		
20-29	39,946/194,705 (20.52)	1,157/34,059 (3.40)	38,789/160,646 (24.15)		1.00	
30-39	37,474/194,705 (19.25)	3,889/34,059 (11.42)	33,585/160,646 (20.91)		0.49 (0.47-0.51)	<0.001
40-49	37,077/194,705 (19.04)	8,642/34,059 (25.37)	28,435/160,646 (17.70)		1.58 (1.54-1.63)	<0.001
50-59	33,290/194,705 (17.10)	10,210/34,059 (29.98)	23,080/160,646 (14.37)		2.55 (2.48-2.62)	<0.001
60-69	24,664/194,705 (12.67)	6,557/34,059	18,107/160,646 (11.27)		1.88 (1.82-1.93)	<0.001

		(19.25)				
70 y más	22,254/194,705 (11.43)	3,604/34,059 (10.58)	18,650/160,646 (10.58)		0.90 (0.87-0.94)	<0.001
Embarazo	97/73,933 (0.13)	14/14,727 (0.10)	83/59,206 (0.14)	0.176	1.71 (1.12-2.55)	0.007
Periodo 2007-2012 vs periodo 2000-2005	100,002/194,717 (51.36)	23,041/34,059 (67.65)	76,961/160,658 (47.90)	<0.001	2.27 (2.22-2.33)	<0.001
Región del país				<0.001		
Centro y Ciudad de México	54,577/194,700 (28.03)	9,208/34,058 (27.04)	45,369/160,642 (4.03)		1.00	
Norte	65,430/194,700 (33.61)	11,245/34,058 (33.02)	54,185/160,642 (33.73)		0.97 (0.95-0.99)	0.011
Sur	74,693/194,700 (38.36)	13,605/34,058 (39.95)	61,088/160,642 (38.03)		1.08 (1.06-1.11)	<0.001
Institución				<0.001		
SSA	127,515/194,717	19,774/34,059	107,741/160,658		xxxx	<0.001

	(65.49)	(58.06)	(67.06)			
IMSS	46,385/194,717 (23.82)	10,390/34,059 (30.51)	35,995/160,658 (22.40)		1.52 (1.48-1.56)	0.011
ISSSTE	7,274/194,717 (3.74)	1,967/34,059 (5.78)	5,307/160,658 (3.30)		1.79 (1.70-1.89)	<0.001
IMSS Oportunidades	4,8694/194,717 (2.50)	1,026/34,059 (3.01)	7,648/160,658 (4.76)		0.62 (0.58-0.66)	<0.001
Otras (DIF, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Privada y otras)	8674/194,717 (4.45)	1,026/34,059 (3.01)	7,648/160,658 (4.76)		1.07 (0.99-1.16)	0.055
Antecedente de tratamiento previo TB	16189/191699 (8.44)	3144/33502 (9.38)	13045/158197 (8.24)	0.40	1.14 (0.75-1.7)	0.40
TBP	168,282/194,644 (86.46)	32,089/34,055 (94.23)	136,193/160,589 (84.81)	<0.001	2.93 (2.79-3.07)	<0.001
Método diagnóstico				<0.001		
Cultivo	3,292/194,283 (1.69)	455/34,033 (1.34)	2,837/160,250 (1.77)		1.00	
Baciloscopía	147,821/194,283	28,960/34,033	118,861/160,250		1.99 (1.93-2.05)	<0.001

	(76.09)	(85.09)	(74.17)			
Radiológico	20,120/194,283 (10.36)	2,426/34,033 (7.13)	17,694/160,250 (11.04)		0.62 (0.59-.065)	<0.001
Histopatológico	11,282/194,283 (5.81)	743/34,033 (2.18)	10,539/160,250 (6.58)		0.32 (0.29-0.34)	<0.001
Otros	11,768/194,283 (6.06)	1,449/34,033 (4.26)	10,319/160,250 (6.44)		0.65 (0.61-0.68)	<0.001
Sensibilidad a fármacos				<0.001		
Sensible	1,093/2,188 (49.95)	232/602 (38.54)	861/1,586 (54.29)		1.00	
Resistente	176/2,188 (8.04)	59/602 (9.80)	117/1,586 (7.38)		1.36 (0.97-1.91)	0.063
MDR	919/2,188 (42.00)	311/602 (51.66)	608/1,586 (38.34)		1.72 (1.42-2309)	<0.001
Cura y término de tratamiento vs fracaso, abandono y muerte	122,035/149,627 (81.56)	24,473/28,269 (86.57)	97,562/121,358 (80.39)	<0.001	1.57 (1.52-1.63)	<0.001
Resultado de tratamiento				<0.001		
Cura más término de tratamiento	122,035/149,627 (81.56)	24,473/28,269 (86.57)	97,562/121,358 (80.39)		1.00	

Fracaso	2,273/149,627 (1.52)	559/28,269 (1.98)	1,714/121,358 (1.41)		1.41 (1.28-1.55)	<0.001
Abandono	11,335/149,627 (7.58)	1,253/149,335 (4.43)	10,082/121,358 (8.31)		0.51 (0.48-0.54)	<0.001
Muerte durante tratamiento	13,984/149,627 (1.52)	1,984/28,269 (7.02)	12,000/121,358 (8.31)		0.69 (0.66-0.72)	<0.001

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar; IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; DIF, Sistema Nacional para el Desarrollo de la Integral de la familia; PEMEX, Petróleos Mexicanos; SEDENA, Secretaría de la Defensa Nacional: SEMAR, Secretaría de Marina; TBP, Tuberculosis pulmonar; MDR, multirresistencia.

Solamente en 1.12% (2,188/194,717) de los pacientes se practicaron pruebas de farmacosusceptibilidad. Los pacientes sin pruebas de farmacosusceptibilidad tuvieron mayor probabilidad de ser mujeres, de mayor edad, haber sido diagnosticados entre 2007 a 2012; residir en la zona centro del país, tener antecedente de tratamiento previo y mayor probabilidad de concluir con éxito el tratamiento. (Tabla Suplementaria 3).

Los resultados del análisis multivariado mostraron que los pacientes con diagnóstico previo de DM tienen mayor probabilidad de fracasar al tratamiento (OR 1.23; IC95% 1.10, 1.38; p <0.001) en comparación con quienes no tienen DM, ajustando por las variables sexo, edad, región de país, tipo de TB y tratamiento previo de TB (Tabla 4).

Al realizar este análisis para el subgrupo de pacientes en quienes se contó con información sobre susceptibilidad a medicamentos antituberculosos, se encontró que la probabilidad de fracasar en pacientes con DM fue menor (OR 0.77; IC95% 0.38, 0.85; *p*= 0.005) en comparación con pacientes sin diagnóstico previo de DM. En este modelo se encontró que el mayor riesgo de fracaso ocurre en los pacientes portadores de cepas resistentes a isoniacida y rifampicina (OR 30.82; IC95% 18.79, 50.54; *p* <0.001) en comparación con quienes son sensibles, ajustando por sexo, edad, región de país y tipo de TB (Tabla 5).

Tabla 4. Asociación de fracaso al tratamiento antituberculosis y diagnóstico previo de DM mediante análisis multivariado. México 2000-2012

Variable	**OR (95% CI)** **n= 100,309**	**Valor de p**
Diabetes	1.23 (1.10 a 1.38)	<0.001
Mujer	0.75 (0.68 a 0.83)	<0.001
Edad (años)	0.99 (0.99 a 1.00)	0.583
Región del país		
Centro y Ciudad de México	1.00	
Norte	1.65 (1.44 a 1.88)	<0.001
Sur	1.51 (1.32 a 1.71)	<0.001
TBP	2.74 (2.04 a 3.69)	<0.001
Antecedente de tratamiento previo TB	4.87 (4.29 a 5.52)	<0.001

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; TBP, Tuberculosis pulmonar.

* Análisis de regresión logística no condicionada.

Tabla 5. Asociación de fracaso al tratamiento antituberculosis y diagnóstico previo de DM en pacientes con información de susceptibilidad a medicamentos antituberculosis mediante análisis multivariado. México 2000-2012

	OR (95% CI) **n= 1,353**	**Valor *p***
Diabetes	0.57 (0.38 a 0.85)	0.005
Mujer	0.84 (0.58 a 1.23)	0.374
Edad (años)	0.99 (0.99 a 1.01)	0.943
Región del país		
Centro y Ciudad de México	1.00	
Norte	2.00 (1.24 a 3.24)	0.005
Sur	4.66 (2.74 a 7.94)	<0.001
TBP	9.35 (1.14 a 76.85)	0.036
Antecedente de tratamiento previo TB	----	
Fármacorresistencia a fármacos antituberculosis		
Sensible	1.00	
Resistente	3.60 (1.63 a 7.96)	0.002
MDR	30.82 (18.79 a 50.54)	<0.001

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; TBP, Tuberculosis pulmonar; MDR, multirresitencia.

DISCUSIÓN

El análisis de las tasas de incidencia de la TB durante los doce años de estudio (2000 a 2012) muestra que las tasas han tenido un comportamiento bimodal. Después de un incremento significativo que alcanza su pico en el 2005, algunas de las tasas continuaron incrementándose significativamente (TB en todas sus formas en pacientes con DM y TB extrapulmonar) en tanto que el resto descendieron sin llegar al nivel que tenían en el 2000. Si se comparan las tasas del 2012 con las del 2000 se observa que las tasas de TB en todas sus formas (pulmonar y extrapulmonar) y en todos los pacientes (conjuntando a los pacientes con y sin DM); y las tasas en pacientes con DM se han incrementado 10.48% y 90.14% respectivamente, lo cual sugiere que las tasas de TB en México no han disminuido como se hubiera podido esperar debido a las tasas crecientes en personas con DM. Este incremento contrasta con la disminución observada en los pacientes sin diagnóstico previo de DM, en quienes las tasas de TB en todas sus formas y las formas pulmonares disminuyeron en 0.47% y 9.75% respectivamente. Asimismo los datos mostraron que los pacientes con diagnóstico previo de DM tuvieron mayor probabilidad de fracaso al tratamiento.

El análisis detallado muestra que en el primer período se observó un incremento significativo de las tasas de la enfermedad en todas sus localizaciones y para todos los pacientes independientemente del diagnóstico previo de DM. En el segundo período se observó que las tasas de TB en todas sus formas en los pacientes con DM y la enfermedad de localización extrapulmonar se incrementaron significativamente. Por otro lado, las tasas de TB en todas sus formas (pulmonar y extrapulmonar) en todos los pacientes (con y sin DM) y en los que no habían sido diagnosticados con DM y las tasas de TBP tuvieron un decremento significativo durante este segundo período. Sin embargo, las tasas no llegaron a los niveles que tenía en el 2000 para el caso de la TB en

todas sus formas y para TBP independientemente del diagnóstico previo de DM ya que en comparación con el año 2000 se incrementaron en 10.48% y 2.12%.

El análisis de los datos contenidos en el Registro requiere tomar en cuenta el subregistro que pudiera haber existido en la notificación de casos. De acuerdo a datos de la OMS, el mayor subregistro habría ocurrido en el período de 2000 a 2005 ya que para el año 2000 la OMS calculó que la tasa de incidencia en México fue de 31 (Intervalo de confianza 95% 26-38) casos por 100,000 habitantes en tanto que de acuerdo a datos del Registro fue de 24 casos por 100,000 habitantes. A partir de 2005, las tasas estimadas por la OMS se sobreponen con la notificadas.[1] Para poder diferenciar el efecto de este posible subregistro, calculamos el porcentaje de cambio y las tendencia en ambos períodos. Si se considera exclusivamente el segundo período se observa que la tasa de incidencia de TB en todas sus formas asociada con DM tuvo un incremento significativo entre 2006 y 2007 (1.27%) en tanto que se redujeron significativamente las tasas de incidencia para TB sin DM (-5.86%). En el caso de la TB pulmonar, se observó reducción significativa en las tasas de TB no asociada a DM (-10.38%) en tanto que las tasas entre los pacientes con DM no cambiaron significativamente. Lo anterior apoya nuestra conclusión de que se observó un impacto en las tasas de TB atribuible a la prevalencia creciente de la DM.

En México las encuestas nacionales de salud han demostrado que la prevalencia de personas con diagnóstico previo de DM se ha incrementado en los últimos años pasando de 5.8% en el 2000 a 7.3% en el 2006 y a 9.17% en el 2012.[3, 10] En el 2012 el número de personas con diagnóstico conocido de DM fue de 6.4 millones de personas si bien este número podría ser mayor por las personas que no conocían su condición.[3] Este incremento sugiere que la DM ha tenido un impacto en las tasas de TB en este país De acuerdo a nuestros datos el número anual de casos de TB en personas con DM se

incrementó en 143.8% (1637 en el 2000 a 3992 en el 2012) y la tasa de incidencia anual en 90.14% (2.94 por 100,000 en el 2000 a 5.59 por 100,000 en el 2012) lo cual significó 34,059 personas en el período estudiado. El incremento en los pacientes con DM probablemente ha resultado en que si bien las tasas de TB han tendido a disminuir a partir del 2006, no han llegado al nivel que tenían en el 2000, lo cual se traduce en un incremento de 10.48% al comparar 2000 con 2012. Esta información concuerda con los hallazgos previos de nuestro grupo en el sureste mexicano donde documentamos que 25% de la TBP podía atribuirse a la DM.[11] El impacto de la DM sobre las tasas de TB se ha descrito en otras regiones. Una revisión sistemática demostró que el riesgo de TB en pacientes con DM triplica el que presentan las personas que no la padecen. [4] Mediante el uso de modelos que evaluaron la interacción entre los diferentes determinantes nutricionales, ambientales y biológicos, Dye y colaboradores calcularon que en la India la prevalencia creciente de la DM (3.0% a 3.7%) aumentó el número anual de casos de TB en personas con DM en 46% entre 1998 y 2008 (163000 en 1998 a 224,000 en 2008) y la tasa de incidencia anual en 24%, lo cual significó 0.90 millones de casos de TB en personas con DM en el periodo estudiado[12]. Otro estudio, también realizado en la India encontró que una proporción considerable de los casos nuevos de TB son atribuibles a la DM (14.8% de la TB pulmonar y 20.2% de la TB con baciloscopía positiva, es decir la forma transmisible). [13] La importancia de la incidencia de la TB y su comorbilidad con DM ha sido señalada por su asociación en 9.2% de las causas de muerte por TB en Estados Unidos durante el periodo 1990-2006, de las cuales 29.6% de la mortalidad por esta causa ocurrió entre personas hispanas[14].

Los datos de nuestro estudio demuestran que a pesar de que la implementación de la estrategia Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES o DOTs por sus siglas en inglés) ha sido exitosa en México, [medida a través de la detección de casos

(75% en 2012) y éxito de tratamiento (87% en 2012] altos y cercanos a las metas propuestas por la OMS[1]], las tasas de incidencia de TB se incrementaron en el periodo entre 2000 a 2012 en un 10.48%. La explicación es compleja e indica que probablemente no son suficientes los elementos del programa de control para disminuir las tasas de TB debido a la interacción con determinantes sociales, ambientales y biológicos. [12, 15] Dada la prevalencia creciente de la DM en México es probable que esta enfermedad crónica contribuya al incremento en las tasas de TB al aumentar la susceptibilidad del huésped. Aunado a lo anterior, de acuerdo a datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2012, más de la mitad de las personas con diabetes (56.94%) se ubicaron en los niveles socioeconómicos más bajos y 16% no contaban con servicios de salud. [3] Lo anterior implica que las personas con diabetes y que además viven en condiciones de pobreza están expuestas a riesgos ya conocidos para la TB como son la mayor probabilidad de contactos con personas con TB activa, mayor probabilidad de residir y/o trabajar en condiciones de hacinamiento o mal ventiladas, mayor probabilidad de inseguridad alimentaria, menor conocimiento o empoderamiento sobre la necesidad de adoptar hábitos saludables (uso de tabaco, alcohol y dieta) y acceso limitado a servicios de salud de buena calidad.[16]

El análisis por grupos de edad mostró que las tasas de TB en las personas con DM fueron más altas en los grupos de edad de 50 a 59 años y de 60 a 69 años; en tanto que en las personas sin DM, las tasas más altas ocurrieron en los mayores de 70 años. El efecto de la edad se ha descrito previamente y está asociado a la inmunosenescencia que incluye la alteración progresiva de la respuesta inmune tanto humoral como celular. [17, 18] Probablemente el grupo de edad con las tasas más altas sea mayor en las personas sin DM, debido a que los pacientes con DM fallezcan por otras causas a edades más jóvenes. El incremento durante el período estudiado en las tasas de TB entre las

personas con DM ocurrió en todos los grupos de edad contrastando con la disminución en las tasas en los pacientes sin DM que se observó en la mayoría de los grupos. Fue notorio que las tasas de TB en personas con DM se incrementaron incluso en personas menores de 40 años. Lo anterior coincide con lo observado en las encuestas nacionales de salud en las cuales se ha observado que la prevalencia de la DM diagnosticada antes de los 40 años se ha incrementado progresivamente, pasado de 1.8% en 1993 a 5.8% en 2006. [10]

Nuestros datos muestran que en el periodo de estudio se observó un aumento en los casos de TB extrapulmonar, tanto en los pacientes con diagnóstico previo de DM como en los que no la presentaron. Este incremento se ha descrito a nivel global, principalmente en la región asiática y ligada a infección por VIH, sexo femenino, origen, edad y virulencia del agente. [1, 19-21] En la literatura, la información sobre sobre la ausencia de asociación entre DM y TB extrapulmonar que encontramos en nuestro estudio, es controversial. [22, 23]

Nuestros datos indican que el diagnóstico previo de DM se asoció a fracaso de tratamiento, lo cual coincide con estudios previos que han descrito desenlaces negativos en los pacientes con TB y DM. [5, 6] La razón de este mal pronóstico estriba en varios factores propios de pacientes con DM que alteran la respuesta inmune incluyendo la hiperglucemia, la microangiopatía y las alteraciones de la función renal. [24-26] Adicionalmente se han descrito que los pacientes con DM tienen menores concentraciones plasmáticas de isoniacida y rifampicina que pacientes sin DM.[27]

De acuerdo a las normas oficiales, las pruebas de sensibilidad a fármacos deben realizarse solamente en personas en quienes se sospecha resistencia como son principalmente los pacientes con antecedente de tratamiento previo, los que han

fracasado a un tratamiento previo y los contactos de pacientes portadores de gérmenes resistentes.[8] Por ello encontramos que al analizar al subgrupo de pacientes en quienes contamos con información de sensibilidad a fármacos antituberculosis (1.2%) no fueron representativos del total de pacientes. En este subgrupo el ser portador de gérmenes resistentes a isoniacida y rifampicina fue el principal factor asociado a fracaso como se ha descrito previamente y se encontró que los pacientes con DM tuvieron menor probabilidad de fracasar.

Aunque la fisiopatología de la susceptibilidad a la TB en pacientes con DM queda todavía por dilucidarse, se han descrito cambios en el sistema immune tales como alteraciones en la vía del complemento en pacientes con DM, [28] aumento en las citocinas innatas y del tipo 1, [29, 30] y reducción en la activación de los macrófagos alveolares y en la capacidad de producir IL-10, [31, 32] Contrastando con estos estudios otros autores han encontrado reducción de las citocinas Th1. [33] Se ha sugerido a través de experimentos murinos que la susceptibilidad a la TB en la DM puede causar un retraso en la iniciación y expresión de la inmunidad adaptativa.[34] En una revisión reciente se sugirió que la interacción entre el huésped y M *tuberculosis* puede explicarse por el debilitamiento de la inmunidad innata seguido por una respuesta celular hiper-reactora.[26]

Fortalezas del estudio

Las fortalezas del estudio son las siguientes 1) Diseño de base poblacional que abarca una década y a toda la población mexicana; 2) en la mayoría de los casos (77.8%), el diagnóstico de TB se confirmó bacteriológicamente mediante baciloscopía o cultivo y 3) la asociación entre DM y fracaso al tratamiento se ajustó por variables relevantes.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio son inherentes a su diseño por basarse en el Registro Nacional de Casos. No dispusimos de información sobre variables que habrían sido importantes para ajustar la asociación entre DM y el resultado de tratamiento (e.g. valores de glucosa sanguínea y hemoglobina glucosilada o el tiempo de diagnóstico de DM). Tampoco contamos con información sobre el año 2006, lo cual interrumpió la descripción continua de las tasas de incidencia. Sin embargo, el contar con los años previos y subsecuentes nos hace permite suponer que el número de casos y las tasas de ese año no modifican las tendencias de la serie. Finalmente puesto que solamente se contó con información sobre sensibilidad a fármacos en 1.12% de los casos, utilizamos el antecedente de tratamiento previo como aproximación a la información sobre farmacosusceptibilidad como variable de ajuste en los modelos multivariados.

Conclusiones

Nuestros datos indican que la creciente epidemia de DM ha impactado la frecuencia de casos de TB. Aunado a ello, los pacientes que sufren de la asociación de ambos padecimientos tienen mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Lo anterior obliga a incorporar las estrategias de prevención y control de la DM a los programas de control de la TB y viceversa así como evaluar su efectividad.[35] La asociación de ambas enfermedades conlleva el riesgo de su diseminación global con implicaciones graves para el cumplimiento de las Metas del Milenio de las Naciones Unidas.[13]

REFERENCIAS

1. *World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2013. Accessed December, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.*
2. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas.Fifth edition, 2011. http://www.idf.org/diabetesatlas. Accessed July, 2012.*
3. Hernandez-Avila, M. and J. Gutiérrez, *Diabetes mellitus in Mexico. Status of the epidemic [Diabetes mellitus en México. El estado de la Epidemia].* Salud Publica Mex, 2013. **55**(Suppl 2): p. S129-S136.
4. Jeon, C.Y. and M.B. Murray, *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies.* PLoS Med, 2008. **5**(7): p. e152.
5. Baker, M.A., et al., *The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review.* BMC Med, 2011. **9**: p. 81.
6. Jimenez-Corona, M.E., et al., *Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes.* Thorax, 2013. **68**(3): p. 214-20.
7. *Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica. Diario Oficial de la Federación, Mexico, 2013.*
8. *Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana. NOM-006-SSA2-1993. Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario Oficial de la Federación, 2000.*
9. *Instituto Nacional de EStadística y Geografía. Censos y conteos de población y vivienda. Disponible en URL: http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/Proyectos/ccpv/.*
10. Villalpando, S., et al., *Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006.* Salud Publica Mex, 2010. **52 Suppl 1**: p. S72-9.
11. Ponce-De-Leon, A., et al., *Tuberculosis and diabetes in southern Mexico.* Diabetes Care, 2004. **27**(7): p. 1584-90.
12. Dye, C., et al., *Nutrition, diabetes and tuberculosis in the epidemiological transition.* PLoS One, 2011. **6**(6): p. e21161.
13. Stevenson, C.R., et al., *Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence.* BMC Public Health, 2007. **7**: p. 234.
14. Jung, R.S., et al., *Trends in tuberculosis mortality in the United States, 1990-2006: a population-based case-control study.* Public Health Rep, 2010. **125**(3): p. 389-97.
15. Murray, M., O. Oxlade, and H.H. Lin, *Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis, 2011. **15 Suppl 2**: p. S64-70.
16. Lonnroth, K., et al., *Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants.* Soc Sci Med, 2009. **68**(12): p. 2240-6.
17. Donald, P.R., B.J. Marais, and C.E. Barry, 3rd, *Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis.* Lancet, 2010. **375**(9729): p. 1852-4.
18. Louria, D.B., et al., *Infections in older patients: a systematic clinical approach.* Geriatrics, 1993. **48**(1): p. 28-34.
19. Gomes, T., et al., *Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model.* BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 9.
20. Zhang, X., et al., *Effect of sex, age, and race on the clinical presentation of tuberculosis: a 15-year population-based study.* Am J Trop Med Hyg, 2011. **85**(2): p. 285-90.
21. Pethe, K., et al., *The heparin-binding haemagglutinin of M. tuberculosis is required for extrapulmonary dissemination.* Nature, 2001. **412**(6843): p. 190-4.
22. Antony, S.J., et al., *Clinical differences between pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a 5-year retrospective study.* J Natl Med Assoc, 1995. **87**(3): p. 187-92.
23. Weng, S.F., et al., *Extrapulmonary tuberculosis: a study comparing diabetic and nondiabetic patients.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009. **117**(6): p. 305-7.

24. Dolhofer, R., E.A. Siess, and O.H. Wieland, *Nonenzymatic glycation of immunoglobulins leads to an impairment of immunoreactivity.* Biol Chem Hoppe Seyler, 1985. **366**(4): p. 361-6.
25. Stevenson, C.R., et al., *Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health?* Chronic Illn, 2007. **3**(3): p. 228-45.
26. Restrepo, B.I. and L.S. Schlesinger, *Host-pathogen interactions in tuberculosis patients with type 2 diabetes mellitus.* Tuberculosis (Edinb), 2013. **93 Suppl**: p. S10-4.
27. Babalik, A., et al., *Plasma concentrations of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus.* Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(11): p. 5740-2.
28. Gomez, D.I., et al., *Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control.* Tuberculosis (Edinb), 2013. **93**(2): p. 192-7.
29. Gonzalez, Y., et al., *High glucose concentrations induce TNF-alpha production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes.* BMC Immunol, 2012. **13**: p. 19.
30. Restrepo, B.I., et al., *Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells.* Clin Infect Dis, 2008. **47**(5): p. 634-41.
31. Wang, C.H., et al., *Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis.* Tuber Lung Dis, 1999. **79**(4): p. 235-42.
32. van Exel, E., et al., *Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study.* Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1088-92.
33. Tsukaguchi, K., et al., *[Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus].* Kekkaku, 2002. **77**(5): p. 409-13.
34. Vallerskog, T., G.W. Martens, and H. Kornfeld, *Diabetic mice display a delayed adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis.* J Immunol, 2010. **184**(11): p. 6275-82.
35. *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. World Health Organization; International Union Against TB Lung Disease editors. http://www.who.int/diabetes/publications/tb_diabetes2011/en/index.html. Accessed November, 2011*.

Tabla Suplementaria 1. Características de las personas diagnosticadas con TB según diagnóstico de disponibilidad de información sobre diagnóstico previo de DM, México 2000-2012

Característica	**Total n/N (%)**	**Con información sobre sensibilidad a fármacos n/N (%)**	**Sin información sobre sensibilidad a fármacos n/N (%)**	**p-value**
Mujer	78,233/205,425 (38.08)	4,300/10,714 (40.13)	73,933/194,711 (37.97)	<0.001
Edad (años) [mediana (RIQ)]	35 (45-59)	35 (45-59)	31 (44-59)	0.100*
20-29	42,373/205,419 (20.6)	2,427/10,714 (22.7)	39,946/194,705 (20.5)	<0.001
30-39	39,533/205,419 (19.2)	2,059/10,714 (19.2)	37,474/194,705 (19.2)	
40-49	38,949/205,419 (19.0)	1,872/10,714 (17.5)	37,077/194,705 (19.0)	
50-59	34,988/205,419 (17.0)	1,698/10,714 (15.8)	33,290/194,705 (17.1)	
60-69	25,951/205,419 (12.6)	1,287/10,714 (12.0)	24,664/194,705 (12.7)	
70 y más	23,625/205,419 (11.5)	1,371/10,714 (12.8)	22,254/194,705 (11.4)	
Embarazo	97/73,933 (0.13)	97/73,933 (0.13)	0	---
Periodo 2007-2012 vs periodo 2000-2005	110,716/205,431 (53.9)	10,714/10,714 (100.0)	100,002/194,717 (51.4)	<0.001
Región del país				<0.001
Centro y Ciudad de México	58,922/205,413 (28.7)	4,345/10,713 (40.6)	54,577/194,700 (28.0)	
Norte	68,104/205,413 (33.2)	2,674/10,713 (25.0)	65,430/194,700 (33.6)	
Sur	78,387/205,413 (38.2)	3,694/10,713 (34.5)	74,693/194,700 (38.4)	
Institución				<0.001

SSA	134,034/205,431 (65.2)	6,519/10,714 (60.8)	127,515/194,717 (65.5)	
IMSS	48,950/205,431 (23.8)	2,565/10,714 (23.9)	46,385/194,717 (23.8)	
ISSSTE	7,937/205,431 (3.9)	663/10,714 (6.2)	7,274/194,717 (3.7)	
IMSS Oportunidades	9,409/205,431 (4.6)	735/10,714 (6.9)	8,674/194,717 (4.5)	
Otras (DIF, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Privada y otras)	5101/205431 (2.5)	232/10714 (2.2)	4869/194717 (2.5)	<0.001
Antecedente de tratamiento previo TB	10,559/195,839 (5.39)	10,242/185,752 (5.51)	312/10,087 (3.09)	<0.001
TBP	177,093/205,354 (86.2)	8811/10,710 (82.3)	168,282/194,644 (86.5)	<0.001
Método diagnóstico				<0.001
Cultivo	3,462/204,995 (1.7)	170/10712 (1.6)	3,292/194,283 (1.7)	
Baciloscopía	155,800/204,995 (76.0)	7,979/10,712 (74.5)	147,821/194,283 (76.1)	
Radiológico	21,090/204,995 (10.3)	970/10,712 (9.1)	20,120/194,283 (10.4)	
Histopatológico	12,099/204,995 (5.9)	817/10,712 (7.6)	11,282/194,283 (5.8)	
Otros	12,544/204,995 (6.1)	776/10,712 (7.2)	1,1768/194,283 (6.1)	
Sensibilidad a fármacos				0.234
Sensible	1,159/2,342 (49.49)	1,093/2,188 (49.95)	66/154 (42.86)	
Resistente	190/2,342 (8.11)	176/2,188 (8.04)	14/154 (9.09)	
MDR	933/2,342 (42.4)	919/2,188 (42.00)	74/154 (48.05)	
Cura y término de tratamiento vs fracaso, abandono y muerte	13,0246/159,173 (81.8)	8,211/9,546 (86.0)	122,035/149,627 (81.6)	<0.001
Resultado de tratamiento				<0.001

Cura más término de tratamiento	130,246/159173 (81.8)	8,211/9,546 (86.0)	122,035/149,627 (81.6)	
Fracaso	2,407/15,9173 (1.5)	134/9,546 (1.4)	2,273/149,627 (1.5)	
Abandono	14,659/15,9173 (9.2)	675/9,546 (7.1)	13,984/149,627 (9.3)	
Muerte durante tratamiento	11,861/159,173 (7.5)	526/9,546 (5.5)	11,335/149,627 (7.6)	

* Prueba de Mann–Whitney

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar; IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; DIF, Sistema Nacional para el Desarrollo de la Integral de la familia; PEMEX, Petróleos Mexicanos; SEDENA, Secretaría de la Defensa Nacional: SEMAR, Secretaría de Marina; TBP, Tuberculosis pulmonar; MDR, multirresistencia.

Tabla Suplementaria 2. Tendencias de la incidencia de TB en todas sus formas según diagnóstico previo de DM, México 2000-2012.

Grupo de edad		Año													2000-2005			2007-2012			2000-2012		
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	% de cambio	Coeficiente	ptrend	% de cambio	Coeficiente	ptrend	% de cambio	Coeficiente	ptrend
TB y DM																							
20-39	No.	251	219	278	237	313	280	520	532	548	624	666	578	5046	11.55	0.0000002 60	0.02	11.15	0.00000036 0	0.024	130.28	0.00000100 0	<0.001
	Tasa	0.76	0.65	0.81	0.68	0.89	0.82	1.50	1.53	1.56	1.72	1.81	1.56	1.20	8.73			3.62			105.59		
20-29	No.	50	44	60	55	77	61	126	129	132	152	139	132	1157	22.00	0.0000002 30	0.019	4.76	0.00000001 500	0.918	164	0.00000049 0	<0.001
	Tasa	0.27	0.23	0.31	0.29	0.4	0.33	0.68	0.69	0.71	0.79	0.71	0.67	0.51	22.22			-1.47			148.15		
30-39	No.	201	175	218	182	236	219	394	403	416	472	527	446	3889	8.96	0.0000002 10	0.355	13.2	0.00000075 000	0.013	121.89	0.00000160 0	<0.001
	Tasa	1.39	1.18	1.44	1.18	1.49	1.4	2.45	2.48	2.53	2.78	3.07	2.57	2.03	0.72			4.9			84.89		
40-49	No.	435	422	487	430	513	578	881	931	920	968	1080	997	8642	32.87	0.0000010 00	0.033	13.17	0.00000047 000	0.409	129.2	0.00000350 0	<0.001
	Tasa	4.42	4.12	4.58	3.89	4.48	5.04	7.19	7.37	7.07	7.32	7.94	7.13	6.03	14.03			-0.83			61.31		
50-59	No.	472	485	593	495	579	658	1009	1073	1124	1226	1251	1245	10210	39.41	0.0000018 00	0.029	23.39	-0.00000003 50	0.99	163.77	0.00000590 0	<0.001
	Tasa	7.84	7.75	9.11	7.3	8.19	9.2	12.99	13.24	13.29	13.62	13.41	12.89	11.08	17.35			-0.77			64.41		
60-69	No.	325	292	409	316	394	394	682	668	721	777	807	772	6557	21.23	0.0000015 00	0.167	13.2	-0.00000180 000	0.154	137.54	0.00000620 0	<0.001
	Tasa	8.49	7.39	10.02	7.5	9.06	9.04	14.6	13.8	14.37	14.22	14.26	13.17	11.65	6.48			-9.79			55.12		
70 y +	No.	154	170	202	165	209	263	382	372	395	454	438	400	3604	70.78	0.0000036 00	<0.001	4.71	-0.00000380 000	0.001	159.74	0.00000390 0	<0.001
	Tasa	5.27	5.6	6.4	5.03	6.12	7.68	10.44	9.83	10.09	9.93	9.3	8.24	8.06	45.73			-21.07			56.36		
Total	No	1637	1588	1969	1643	2008	2173	3474	3576	3708	4049	4242	3992	34059	32.74	0.000001	<0.0	14.9	0.0000070	<0.0	143.8	0.0000059	<0.00

	.															200	01	1	0000	01	6	000	1
	Tasa	2.94	2.78	3.36	2.74	3.27	3.6	5.52	5.57	5.66	5.9	6.06	5.59	4.5	22.45			1.27			90.14		
TB sin DM																							
20-39	No.	5322	5918	6329	6164	6274	6699	6523	6613	6490	6675	6942	6911	76860	25.87	0.0000052 00	<0.001	5.95	-0.000000410	0.455	29.86	0.000001300	<0.001
	Tasa	16.07	17.58	18.50	17.75	17.82	19.72	18.87	18.97	18.47	18.36	18.90	18.63	18.32	22.68			-1.24			15.93		
20-29	No.	2914	3249	3365	3290	3410	3566	3488	3519	3445	3634	3742	3594	41216	22.37	0.0000056 00	<0.001	3.04	-0.000000690	0.354	23.34	0.000002000	<0.001
	Tasa	15.61	17.2	17.64	17.09	17.57	19.45	18.88	18.94	18.43	18.77	19.14	18.21	18.08	24.6			-3.55			16.66		
30-39	No.	2408	2669	2964	2874	2864	3133	3035	3094	3045	3041	3200	3317	35644	30.11	0.0000045 00	<0.001	9.29	-0.000000082	0.919	37.75	0.000000560	0.026
	Tasa	16.68	18.05	19.59	18.58	18.13	20.03	18.85	19	18.52	17.9	18.63	19.12	18.6	20.08			1.43			14.63		
40-49	No.	2100	2347	2572	2487	2510	2695	2481	2607	2563	2560	2713	2672	30307	28.33	0.0000016 00	0.149	7.7	-0.000002300	0.013	27.24	-0.000003500	<0.001
	Tasa	21.36	22.92	24.16	22.51	21.92	23.49	20.23	20.62	19.7	19.36	19.94	19.11	21.13	9.97			-5.54			-10.53		
50-59	No.	1676	2008	2165	2082	2130	2228	1968	2079	2026	2069	2096	2251	24778	32.94	0.0000020 00	0.216	14.38	-0.000005800	<0.001	34.31	-0.000008500	<0.001
	Tasa	27.82	32.08	33.25	30.7	30.13	31.15	25.34	25.66	23.96	22.98	22.46	23.3	26.9	11.97			-8.05			-16.25		
60-69	No.	1505	1556	1786	1804	1731	1739	1491	1573	1505	1553	1561	1590	19394	15.55	0.0000006 40	0.788	6.64	-0.000011000	<0.001	5.65	-0.000014000	<0.001
	Tasa	39.32	39.37	43.77	42.84	39.81	39.9	31.92	32.5	30	28.41	27.59	27.12	34.45	1.48			-15.04			-31.03		
70 y +	No.	1267	1615	1721	1717	1706	1832	1708	1704	1645	1721	1665	1720	20021	44.59	0.0000100 00	<0.001	0.7	-0.000025000 0	<0.001	35.75	-0.000015000	<0.001
	Tasa	43.32	53.18	54.53	52.32	49.97	53.47	46.69	45.04	42.02	37.66	35.35	35.44	44.76	23.43			-24.1			-18.19		
Total	No.	11870	13444	14573	14254	14351	15193	14171	14576	14229	14578	14977	15144	171360	27.99	0.0000049 00	<0.001	6.87	-0.000003100 0	<0.001	27.58	-0.000002100	<0.001
	Tasa	21.3	23.52	24.87	23.74	23.34	25.16	22.52	22.69	21.72	21.25	21.39	21.2	22.66	18.12			-5.86			-0.47		
TB con o sin DM																							

20-39	No.	5573	6137	6607	6401	6587	6979	7043	7145	7038	7299	7608	7489	81906	25.23	0.0000054		6.33	-0.0000000		34.38	0.0000024	
	Tasa	16.83	18.23	19.32	18.44	18.71	20.54	20.37	20.49	20.03	20.08	20.72	20.19	19.52	22.05	00	<0.001	-0.88	45	0.006	19.97	0000	<0.001
20-29	No.	2964	3293	3425	3345	3487	3627	3614	3648	3577	3786	3881	3726	42373	22.37	0.0000058		3.1	-0.0000006		25.71	0.0000024	
	Tasa	15.87	17.44	17.95	17.38	17.97	19.79	19.56	19.63	19.14	19.55	19.86	18.87	18.58	24.7	00	<0.001	-3.53	80	0.374	18.9	00	<0.001
30-39	No.	2609	2844	3182	3056	3100	3352	3429	3497	3461	3513	3727	3763	39533	28.48	0.0000047		9.74	0.0000006		44.23	0.0000022	
	Tasa	18.07	19.24	21.03	19.76	19.62	21.43	21.3	21.48	21.05	20.68	21.69	21.69	20.63	18.59	00	<0.001	1.83	60	0.436	20.03	00	<0.001
40-49	No.	2535	2769	3059	2917	3023	3273	3362	3538	3483	3528	3793	3669	38949	29.11	0.0000026		9.13	-0.0000018		44.73	0.0000000	
	Tasa	25.78	27.05	28.74	26.4	26.4	28.53	27.42	27.99	26.78	26.68	27.87	26.24	27.16	10.67	00	0.029	-4.3	00	0.092	1.78	09	0.981
50-59	No.	2148	2493	2758	2577	2709	2886	2977	3152	3150	3295	3347	3496	34988	34.36	0.0000039		17.43	-0.0000058		62.76	0.0000000	
	Tasa	35.66	39.83	42.36	38	38.32	40.35	38.34	38.91	37.26	36.6	35.87	36.18	37.98	13.15	00	0.036	-5.63	00	<0.001	1.46	09	<0.001
60-69	No.	1830	1848	2195	2120	2125	2133	2173	2241	2226	2330	2368	2362	25951	16.56	0.0000022		8.7	-0.0000130		29.07	-0.0000081	
	Tasa	47.81	46.75	53.8	50.34	48.88	48.94	46.52	46.31	44.37	42.63	41.85	40.28	46.1	2.36	00	0.412	-13.41	00	<0.001	-15.75	00	<0.001
70 y +	No.	1421	1785	1923	1882	1915	2095	2090	2076	2040	2175	2103	2120	23625	47.43	0.0000140		1.44	-0.0000290		49.19	-0.0000110	
	Tasa	48.59	58.78	60.93	57.35	56.09	61.15	57.13	54.87	52.11	47.59	44.65	43.68	52.82	25.85	00	<0.001	-23.54	00	<0.001	-10.1	00	<0.001
Total	No.	13507	15032	16542	15897	16359	17366	17645	18152	17937	18627	19219	19136	205419	28.57	0.0000061		8.45	-0.0000026		41.67	0.0000011	
	Tasa	24.24	26.3	28.23	26.48	26.6	28.76	28.04	28.26	27.37	27.15	27.44	26.78	27.17	18.65	00	<0.001	-4.49	0000	<0.001	10.48	000	<0.001

Tabla Suplementaria 3. Características de las personas diagnosticadas con TB según disponibilidad de información sobre sensibilidad a fármacos, México 2000-2012

Característica	**Total** **n/N (%)**	**Con información sobre sensibilidad a fármacos** **n/N (%)**	**Sin información sobre sensibilidad a fármacos** **n/N (%)**	**p-value**
Mujer	73,933/192,593 (37.97)	664/2,188 (30.35)	73,269/192,523 (38,06)	<0.001
Edad (años) [mediana (RIQ)]	45 (32-59)	43 (31-54)	45 (32-59)	<0.001*
20-29	39,946/194,705 (20.52)	449/2,188 (20.52)	39,497/192,517 (20.52)	<0.001
30-39	37,474/194,705 (19.25)	502/2,188 (22.94)	36,972/192,517 (19.20	
40-49	37,077/194,705 (19.04)	468/2,188 (21.39)	36,6098/192,517 (19.02)	
50-59	33,077/194,705 (19.04)	412/2,188 (18.83)	32,878/192,517 (17.08)	
60-69	24,664/194,705 (12.67)	203/2,188 (9.28)	24,461/192,517 (12.71)	
70 y más	22,254/194,705 (11.43)	154/2,188 (7.04)	22100/192,517 (11.48)	
Embarazo	97/73,933 (0.13	0/664 (0.00)	97/73,269 (0.13)	0.348
Periodo 2007-2012 vs periodo 2000-2005	100,002/194,717 (51.36)	1,943/2,188 (88.80)	98,059/192,529 (50.93)	<0.001

Región del país				<0.001
Centro y Ciudad de México	54,577/194,700 (28.03)	574/2,187 (26.25)	54,003/192,513 (28.05)	
Norte	65,430/194,700 (33.61)	1,135/2,187 (51.90)	64,295/192,513 (33.40)	
Sur	74,693/194,700 (38.36)	478/2,187 (21.86)	74,215/192,513 (38.55)	
Institución				<0.001
SSA	127,515/194,717 (65.49)	1,815/2,188 (82.95)	125,700/192,529 (65.29)	
IMSS	46,385/194,717 (23.82)	296/2,188 (13.52)	46.089/192,529 (23.94)	
ISSSTE	7,274/194,717 (3.74)	39/2,188 (1.78)	7,235/192,529 (3.76)	
IMSS Oportunidades	8,674/194,717 (4.45)	19/2,188 (0.87)	8,655/192,529 (4.50)	
Otras (DIF, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Privada y otras)	4,869/194,717 (2.5)	19/2,188 (0.87)	4,850/192,529 (2.52)	
DM	34,059/194,717 (17.49)			
Antecedente de tratamiento previo TB	10,242/185,752 (5.51)	211/1,439 (14.66)	10,031/184,313 (5.44)	<0.001
TBP	26,362/194,644 (86.46)	2,077/2,188 (94.93)	166,205/192,456 (86.36)	<0.001
Método diagnóstico				<0.001

Cultivo	3,292/194,238 (1.69)	19/2,188 (0.87)	3,036/192,095 (1.58)	
Baciloscopía	147,821/194,238 (76.09)	19/2,188 (0.87)	145,951/192,095 (75.98)	
Radiológico	20,120/194,238 (10.36)	29/2,188 (1.33)	20,091/192,095 (10.46)	
Histopatológico	11,282/194,238 (5.81)	12/2,188 (0.55)	11,270/192,095 (5.87)	
Otros	11,768/194,238 (6.06)	20/2,188 (0.91)	11,748/192,095 (6.12)	
Cura y término de tratamiento vs fracaso, abandono y muerte	122,035/149,627 (81.46)	1,312/1,819 (72.13)	120,723/147,808 (81.68)	<0.001
Resultado de tratamiento	224/1,353 (16.56)	2,049/103,655 (1.98)	2,273/105,008 (2.16)	<0.001
Cura más término de tratamiento	122,035/149,627 (81.56)	1,312/1,819 (72.13)	120,723/147,808 (81.68)	
Fracaso	2,273/149,627 (1.52)	224/1,819 (12.31)	2,049/147,808 (1.39)	
Abandono	11,335/149,627 (7.58)	148/1,819 (8.14)	11,187/147,808 (7.57)	
Muerte durante tratamiento	13,984/149,627 (9.34)	135/1,819 (7.42)	13,849/147,808 (9.37)	

* Prueba de Mann–Whitney

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar; IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; DIF, Sistema Nacional para el Desarrollo de la Integral de la familia; PEMEX, Petróleos Mexicanos; SEDENA, Secretaría de la Defensa Nacional: SEMAR, Secretaría de Marina; TBP, Tuberculosis pulmonar; MDR, multirresistencia.

Resultados de la implementación de un modelo piloto de detección y manejo conjuntos de pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus en México.

Martín Castellanos Joya MCSP[1], Guadalupe Delgado-Sánchez L Nut, MSP[2], Leticia Ferreyra-Reyes MC, MSP[2], Pablo Cruz-Hervert CD MC, [2]; Elizabeth Ferreira-Guerrero MC Esp Epid [2;] Gabriela Ortiz-Solís MC Esp Epid [1]; Mirtha Irene Jiménez MC[1], Leslie Lorena Salazar[1], Rogelio Montero Campos [2]; Norma Mongua-Rodríguez, [2]Renata Baez-Saldaña[2]; Jesús Felipe González-Roldán[1]; Lourdes García-García MC Dr C[2].

1. Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis. CENAPRECE/ Secretaría de Salud. Benjamín Franklin No. 132, Col. Escandón, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11800, México, D.F.
2. Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad # 655, Col. Sta. María Ahuacatitlán, Cuernavaca, Mor. México C.P. 62100

Correspondencia:

Lourdes García-García

Instituto Nacional de Salud Pública

Av. Universidad # 655, Col. Sta. María Ahuacatitlán, C.P. 62100,

Cuernavaca, Morelos. México

Tel (52) 777 329-30-00. Ext. 2105

Email: garcigarml@gmail.com

Título corto. Detección y manejo conjuntos de TB y DM

Palabras clave: Tuberculosis, diabetes, detección bidireccional, manejo conjunto, glucosa, tamizaje, control, éxito terapéutico, Mexico

RESUMEN

Antecedentes. Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis (TB) y Enfermedades Respiratorias (La Unión) publicaron el Marco Colaborativo para la Atención y Control (MCAC) de la TB y diabetes mellitus (DM) que incluye el tamizaje bidireccional y manejo conjunto con la recomendación de adaptarlo a los países. **Objetivo.** Evaluar la factibilidad y eficiencia del tamizaje bidireccional y manejo conjunto de la TB y DM en México. **Materiales y métodos.** Estudio observacional, realizado entre julio 2012 a septiembre 2013 en pacientes de ≥20 años de edad con diagnóstico previo de DM o TB pulmonar que acudieron a 15 unidades médicas en cinco estados. Se adaptó e implementó el MCAC propuesto por la OMS/Unión de acuerdo a las normas oficiales vigentes de manejo de TB y DM en México en las unidades participantes. Se realizó detección bidireccional y se refirió a atención conjunta. Se evaluó la asociación entre las mediciones de glucosa y el resultado de tratamiento y se compararon los resultados de tratamiento con el observado en los pacientes registrados durante el año previo en las mismas unidades de salud. **Resultados.** De 783 pacientes con DM, 38 (4.9%) tenían TB. De ellos 11 (1.4%) lo desconocían, De 312 pacientes con TB, 70 (18.9.2%) tenían DM. De ellos 16 (4.4%) lo desconocían. Se refirieron 95 pacientes con TB/DM para atención conjunta. Las variables asociadas al éxito terapeútico fueron la disminución en glucosa casual (p=0.027) y en HbA1c (p=<0.001) así como el número de sesiones de consejería en las que participó el paciente (p 0.016). Los pacientes tratados mediante el modelo de atención propuesto tuvieron mayor probabilidad de éxito terapéutico que los tratados el año anterior (RM 2.6, IC95% 1.04 a 6.26 p=<0.001). **Conclusión.** Es factible el abordaje conjunto de la TB y DM. Se requeriría tamizar a 71 personas con DM para detectar un caso nuevo de TB y a 23 personas con TB

para detectar un caso nuevo de DM. Se sugiere que el abordaje conjunto mejora las consecuencias clínicas de la enfermedad.

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa representando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países de bajos y medianos ingresos, en los cuales el número de personas con diabetes mellitus tipo II (DM) también se está incrementando aceleradamente.[1, 2] Muchos estudios han explorado la relación entre DM y TB, incluyendo una revisión sistemática reciente que demostró que el riesgo de TB en personas con DM triplica el de las personas que no padecen DM.[3] Más aún la evidencia indica que la DM empeora las consecuencias clínicas de pacientes con ambas morbilidades. [4, 5] Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (Unión) reconocieron la necesidad de guías internacionales sobre el manejo conjunto de la TB y la DM y publicaron un marco colaborativo provisional para la atención y control de ambas enfermedades.[6] Este marco ha sido ya adoptado a través de experiencias piloto las cuales han demostrado la factibilidad del tamizaje bidireccional.[7, 8]

Reconociendo que la alta prevalencia de DM en México resulta en que una proporción considerable de los casos de TB sea atribuible a esta enfermedad,[1] realizamos el presente estudio con el propósito de evaluar la factibilidad y eficiencia del tamizaje bidireccional y manejo conjunto de la TB y DM recomendados por la OMS/Unión.

Metodología

El estudio tuvo un diseño observacional. Se adaptó el Marco Colaborativo para la Atención y Control de TB y DM propuesto por la OMS y la Unión de acuerdo a las normas oficiales vigentes de manejo de la TB y DM en México.*[6, 9, 10]* La propuesta tuvo los siguientes

rubros: 1) Establecer mecanismos de colaboración interprogramática constituyendo a los responsables de los Programas de Control de la DM y de la TB a nivel federal, estatal y local como entes coordinadores para para la planeación conjunta de actividades en los pacientes con TB/DM las unidades clínicas participantes; 2) realizar tamizaje de la prevalencia de DM entre las personas con TB y de la TB entre las personas con DM; 3) ingresar a tratamiento antituberculoso a los pacientes con TB y DM y vigilar su control de acuerdo a las normas oficiales correspondientes.[9, 10] En el caso de la TB realizar estudios bacteriológicos mensuales y en el caso de la DM realizar pruebas periódicas de glucemia y/o hemoglobina glucosilada (HbA1c) refiriendo a tratamiento a los pacientes con alteraciones del control de la glucosa. Asimismo se impartieron sesiones de consejería a los pacientes sobre incorporación de estilos de vida saludables.

Con la participación de los responsables de Programa Nacional y Estatal de DM y TB se realizó: 1) convocatoria por escrito a las entidades federativas seleccionados para sensibilización, esquema de trabajo, beneficios y productos esperados; 2) capacitación del personal de enfermería de las unidades médicas participantes; 3) visitas mensuales a las entidades federativas (jurisdicciones y unidades de salud) para seguimiento; 4) coordinación semanal a distancia para el envío y recepción de los formatos de recolección de información; 5) reunión final para presentación de los resultados.

Sitios de estudio

Se seleccionaron 15 unidades médicas locales en 5 jurisdicciones sanitarias con base en la mayor carga de la comorbilidad TB/DM durante el año 2011, disponibilidad de infraestructura para realizar la detección, diagnóstico y tratamiento de TB y DM y

aceptación a participar. Las jurisdicciones y unidades médicas participantes fueron: 1) Tijuana, Baja California, zona "transnacional" al noroeste del país con 1´692,340 habitantes, 107 casos de TB/DM (6.3 por 100 mil habitantes) y éxito terapéutico del 60%, unidades médicas: Mariano Matamoros y El Pípila; 2) Guadalupe, Nuevo León, con 705,053 habitantes, 72 casos de TB/DM (10.2 por 100 mil habitantes) y éxito terapéutico del 85%, unidades médicas: Bellavista y Águilas de Zaragoza; 3) Jurisdicción Reynosa, Tamaulipas, con 630,791 habitantes, 58 casos de TB/DM (12.0 100 mil habitantes) y éxito terapéutico TB del 76%, unidades médicas: Chinameca y Nuevo Amanecer y, 4) Cd. Juárez, Chihuahua, segunda zona metropolitana "transnacional", 1´453,788 habitantes, 81 casos de TB/DM (5.6 por 100 mil habitantes) y éxito terapéutico del 81%, unidades médicas: Rodríguez, Aquiles Serdán, Satélite, Almaguer, Juárez y Valle Alto, y 5) Zapopan, Jalisco con 1´311,941 habitantes, 13 casos de TB/DM (1.0 por 100 mil habitantes) y éxito terapéutico del 100%, unidades médicas: Arroyo Hondo, Constitución y Mesa Colorada;

Población de estudio y reclutamiento

Se reclutaron personas de ambos sexos, de 20 años de edad o mayores con diagnóstico previo de DM o TB pulmonar que recibieron atención en las unidades médicas participantes entre julio 2012 y marzo 2013 y se realizó seguimiento hasta septiembre del 2013.

Las actividades se realizaron por el personal que labora rutinariamente en las unidades de salud locales. A todos los participantes se le explicó el procedimiento y se obtuvo firma de la carta de consentimiento informado.

Detección de TB en personas con DM

En las personas con diagnóstico previo de DM2 se investigó mediante cuestionario estructurado la presencia de tos con flemas amarillas o verdosas por más de dos semanas, flemas con sangre, sudoración nocturna, pérdida de peso sin causa aparente o antecedentes de contacto o convivencia con personas que padecen o han padecido TB, se ofreció la prueba de detección de TB (búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en 3 muestras de expectoración) Asimismo se investigaron síntomas compatibles con TB extrapulmonar, en cuyo caso se refirió a atención especializada.

Detección de DM en pacientes con TB

En los pacientes con diagnóstico confirmado mediante baciloscopía y cultivo de TB pulmonar se investigó mediante cuestionario estructurado la presencia de poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida de peso en los últimos dos meses, antecedentes familiares de DM en padres o hermanos y productos macrosómicos en las mujeres. Independientemente del resultado obtenido se tomó glucosa casual mediante punción capilar y HbA1c y glucosa en ayunas en sangre venosa.

Micobacteriología

Las muestras de esputo fueron procesadas para MTB siguiendo los procedimientos estandarizados (tinción mediante técnica de Ziehl-Neelsen en los laboratorios de las jurisdicciones sanitarias, sistema BACTEC™ ***MGIT*** 960™ TB con excepción de Jalisco que utilizó VersaTREK/ESP Culture System II, y susceptibilidad antimicrobiana a fármacos de primera línea con el método BACTEC™ MGIT™ 960 en los laboratorios estatales con excepción de Baja California que envió las muestras al laboratorio de

referencia nacional (Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos [InDRE]). [11] El InDRE realizó los controles de calidad para todos los laboratorios participantes.

Medición de glucosa

El diagnóstico de DM2 se realizó con base en los criterios establecidos por la *American Diabetes Association* (ADA) (ADA, 2013): a) glucosa en ayunas ≥126 mg/dL, b) glucosa casual ≥200mg/dL y, c) hemoglobina glucosilada ≥6.5%.[12]

La determinación de glucosa se realizó con un analizador Synchron CX5 Delta (Beckman Coulter). Para la determinación de hemoglobina glucosilada se utilizó el equipo Smart de la marca Diazyme.

Abordaje conjunto de DM y TB

Los pacientes con diagnóstico confirmado de TB/DM, se refirieron a tratamiento en la unidades de atención primaria de acuerdo a los Programas Nacionales de TB y DM.[9, 10] De acuerdo a las normas oficiales los pacientes con TB son tratados bajo el régimen Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) siguiendo el esquema estándar recomendado por la OMS de 4 medicamentos (2HRZE/4HR) en pacientes recién diagnosticados y 5 medicamentos (2HRZES/1HRZE/5HRE) en pacientes tratados previamente. Los pacientes portadores de cepas resistentes a isoniacida y rifampicina se trataron con apoyo del Comité de Luz Verde con esquema estandarizado de medicamentos de segunda línea utilizando por lo menos cuatro medicamentos con alta probabilidad de ser eficaces por 18 a 24 meses después de la conversión del cultivo. Se realizaron mediciones semanales de glucosa casual, mensuales de baciloscopía y glucosa en ayuno y trimestrales de HbA1c. Cuando se identificaron valores fuera de los rangos de control glicémico los

pacientes fueron referidos a las “Unidades de Especialidades Médicas, Sobrepeso, Obesidad, Riesgo Cardiovascular y Diabetes” (UNEME EC) que son unidades médicas especializadas de la Secretaria de Salud encargadas de atender las complicaciones de las enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión, obesidad y dislipidemias para readecuación del tratamiento de DM y/o referencia con algún especialista.

Se realizaron, por lo menos una vez a la semana, sesiones de consejería sobre:1) adherencia al tratamiento simultáneo de TAES y de DM2; 2) planear hacer ejercicio físico por lo menos 30 minutos diario y 3) cuidado de la dieta e importancia del involucramiento de la familia en compartir los mismos alimentos. La consejería se llevó a cabo cuando el paciente recibía el tratamiento antituberculosis o durante la consulta médica. Estas sesiones fueron individuales, entre el paciente y personal médico o de enfermería capacitados. Se hizo énfasis en la aclaración de dudas del paciente.

Análisis estadístico

El resultado de tratamiento antituberculoso se definió de acuerdo a la norma oficial y se detallan en la Tabla 1.[10]

Tabla 1. Definiciones de los resultados de tratamiento

Curación	Tratamiento completado con desaparición de signos y síntomas, con dos o más baciloscopias o cultivos negativos al término del tratamiento
Fracaso	Baciloscopía o cultivo positivos 5 meses o después de iniciado el

	tratamiento
Tratamiento terminado	Tratamiento completado sin cumplir los criterios para ser clasificado como curación o fracaso
Éxito terapeútico	Curados y tratamiento terminado
Muerte durante el tratamiento	Muerte por cualquier causa durante el tratamiento antituberculosis
Abandono	Interrupción del tratamiento durante 30 días o más
Traslado/ referido	Paciente trasladado a otra institución fuera del sitio de estudio

Se analizaron los datos sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos en los pacientes que se tamizaron para DM y TB y de acuerdo al resultado del tamizaje. En aquellos en quienes se diagnosticó TB y DM se compararon las características de pacientes que curaron y terminaron el tratamiento versus los que abandonaron, murieron o fracasaron. Para las variables dicotómicas se estimó la Ji cuadrada de Pearson y en las continuas se realizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se evaluó mediante modelos de regresión lineal de efectos aleatorios la asociación entre las mediciones de HbA1c, glucosa sérica y glucosa casual, y el tiempo de seguimiento ajustando por sexo, edad, sitio de estudio y antecedente de tratamiento previo para TB. Para evaluar la asociación entre éxito terapéutico y mediciones HbA1c, glucosa sérica y glucosa

casual, se ajustaron modelos de regresión logística considerando que las mediciones metabólicas no son independientes en cada individuo, obteniéndose las RM ajustadas con su respectivo IC95% y valor p a un nivel de significancia de 0.05.

Se compararon las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con TB y DM registrados en el Registro Nacional de Casos de Tuberculosis en México donde de acuerdo a las normas oficiales vigentes se registran todos los casos diagnosticados en el país[13] que fueron notificados por las unidades médicas participantes en este estudio durante el año 2012 con nuestra población de estudio. Mediante análisis de regresión logística se evaluó la asociación entre el éxito terapéutico y período de diagnóstico, ajustando por sexo, edad y antecedente de tratamiento previo de TB.

En los modelos se incluyeron las variables con $p \leq 0.20$ en el análisis bivariado y que tuvieran plausibilidad biológica. Se realizó el diagnóstico de los modelos de regresión logística mediante la evaluación de bondad de ajuste, especificación del modelo y multicolinealidad. Para el diagnóstico de los modelos de regresión lineal se consideró independencia entre las variables y se realizaron pruebas de linealidad, normalidad y homocedasticidad. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico STATA 11.0.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética, Investigación y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública. Todos los participantes firmaron la carta de consentimiento informado. Todos los pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de TB o

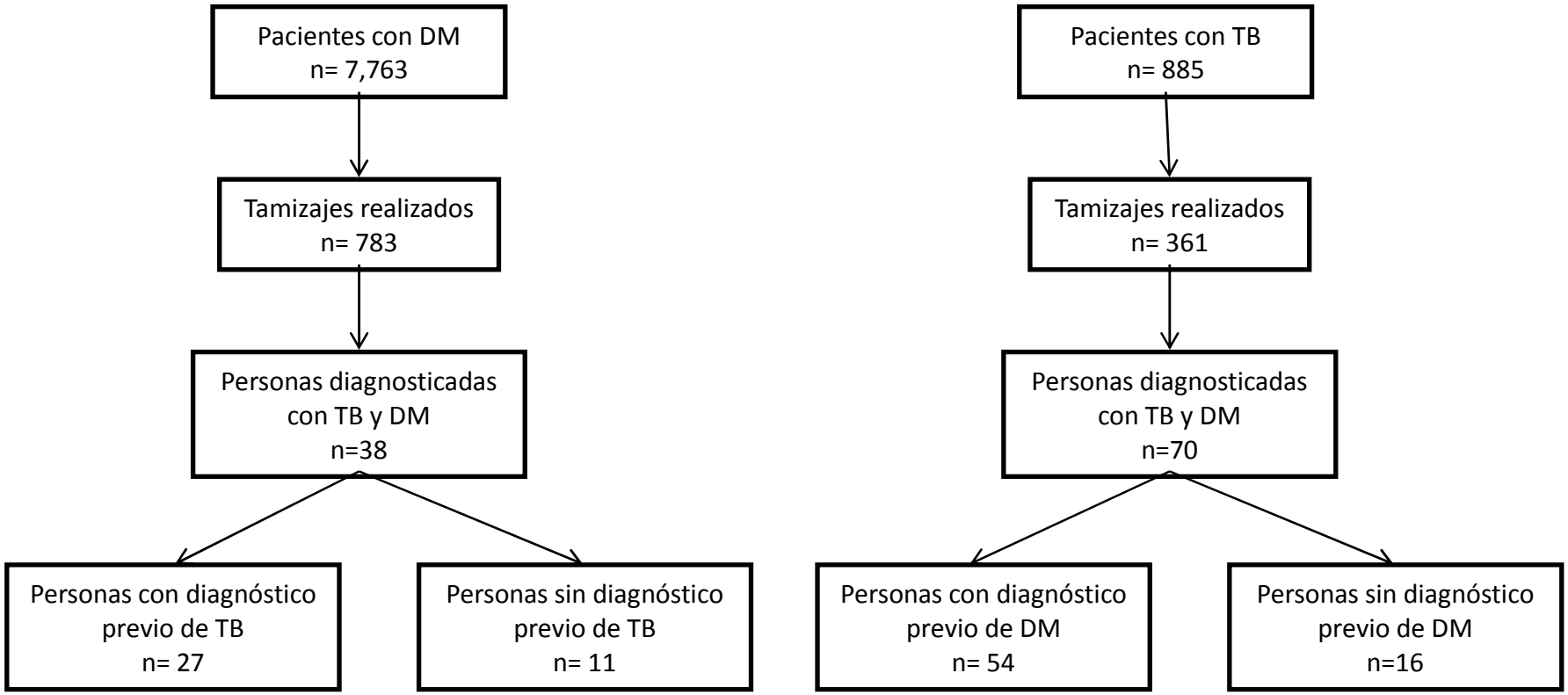
DM fueron referidos para recibir tratamiento de acuerdo con lo establecido en los programas de atención y control de la TB y la DM.[9, 10]

RESULTADOS

Tamizaje

De los 7,763 registrados en las unidades médicas con diagnóstico previo de DM, se realizaron pruebas de detección para TB en 783 (10.1%). De ellos se diagnosticó TB en 38 (4.9%), de los cuales 11 (28.9%) desconocía su diagnóstico. De los 885 pacientes con diagnóstico bacteriológico de TB registrados en las mismas unidades médicas, se realizaron pruebas de detección para DM en 361 (40.8%). De ellos se diagnosticó DM en 70 (19.4%), de los cuales 16 (22.9%) desconocía su diagnóstico (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de detección bidireccional de TB y DM (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México, 2013)



Tamizaje para TB en pacientes con DM

En la Tabla 2 se comparan las características de los pacientes con DM en quienes se diagnosticó TB pulmonar con las de aquellos en quienes se descartó este diagnóstico. Los pacientes en quienes se diagnosticó TB tuvieron mayor probabilidad de ser hombres, haber padecido un episodio previo de TB, ser contactos de un paciente con TB y menor probabilidad de recibir tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina, practicar ejercicio, o pertenecer a grupos de ayuda mutua. Se observaron diferencias en los sitios de estudio siendo la prevalencia mayor en Ciudad Juárez y Guadalupe. El síntoma que se refirió con mayor frecuencia fue la tos con flemas. Estos pacientes tuvieron menor índice de masa corporal (IMC).

Tabla 2. Características de los pacientes con DM que se tamizaron para TB (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México, 2013)

Característica	**Total n/N (%)**	**Pacientes con TB n/N (%)**	**Pacientes sin TB n/N (%)**	**Valor *p***
Hombre	205/783 (26.2)	20/38 (52.6)	185/745 (24.8)	<0.001
Edad (años) [mediana (RIQ)]	45 (57-66)	46 (56-66)	49 (57-66)	0.555*
Municipio				0.026
Tijuana	90/783 (11.5)	1/38 (2.6)	89/745 (11.9)	
Ciudad Juárez	349/783 (44.6)	23/38 (60.5)	326/745 (43.8)	
Reynosa	49/783 (6.3)	1/38 (2.6)	48/745 (6.4)	

Guadalupe	94/783 (12.0)	8/38 (21.1)	86/745 (11.5)	
Zapopan	201/783 (25.7)	5/38 (13.2)	196/745 (26.3)	
Recibe tratamiento farmacológico para su DM	759/780 (97.3)	38/38 (100.0)	721/742 (97.2)	0.293
Tratamiento para DM				
Hipoglucemiantes orales	657/763 (86.1)	23/37 (62.2)	634/726 (87.3)	<0.001
Insulina	91/743 (12.2)	17/36 (47.2)	74/707 (10.5)	<0.001
Ambos	121/721 (16.8)	6/36 (16.7)	115/685 (16.8)	0.985
Realiza ejercicio	444/781 (56.9)	12/38 (31.6)	432/743 (58.1)	0.001
Participa en algún grupo de ayuda mutua	246/782 (31.5)	2/38 (5.3)	244/744 (32.8)	<0.001
Antecedentes de TB				
Antecedente de haber presentado un episodio previo de TB	25/782 (3.2)	6/38 (15.8)	19/744 (2.6)	<0.001
Contacto de alguien con TB	55/779 (7.1)	8/38 (21.1)	47/741 (6.3)	0.001
Signos y síntomas de TB				
Fiebre	57/781 (7.3)	20/37 (54.1)	37/744 (5.0)	<0.001
Tos con flema	148/782 (18.9)	32/38 (84.2)	116/744 (15.6)	<0.001
Pérdida de peso	74/779 (9.5)	21/38 (55.3)	53/741 (7.2)	<0.001

Sudoraciones nocturnas	109/783 (13.9)	23/38 (60.5)	86/745 (11.5)	<0.001
Medidas antropométricas				
IMC (m/kg^2) [mediana (RIQ)]	29.3 (25.9-33.9)	24.8 (22.5-26.7)	29.6 (26.0-34.0)	<0.001*
Circunferencia de cintura (cm) [mediana (RIQ)]	99 (90-107)	88 (81-98)	99 (91-108)	<0.001*
Obesidad abdominal	573/777 (73.7)	17/37 (45.9)	556/740 (75.1)	<0.001

* Prueba de Ji cuadrada.

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar; IMC, Índice de masa corporal.

Tamizaje para DM en pacientes con TB

En la Tabla 3 se comparan las características de los pacientes con TB en quienes se diagnosticó DM con las de aquellos que no la padecieron. Los pacientes diagnosticados con DM tuvieron mayor probabilidad de ser de mayor edad, tener padres con DM, y practicar ejercicio así como referir pérdida de peso reciente, polidipsia y poliuria. Se observaron diferencias en los sitios de estudio siendo la prevalencia mayor en Tijuana y Reynosa.

Tabla 3. Características de los pacientes con TB que se tamizaron para DM (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México, 2013)

Característica	**Total n/N (%)**	**Pacientes con DM n/N (%)**	**Pacientes sin DM n/N (%)**	**Valor *p***
Hombre	233/361 (64.5)	39/70 (55.7)	194/291 (66.7)	0.085
Edad (años) [mediana (RIQ)]	38 (28-50)	45 (35-55)	36 (26-48)	<0.001 *
Municipio				
Tijuana	39/361 (10.8)	16/70 (22.9)	23/291 (7.9)	<0.001
Ciudad Juárez	118/361 (32.7)	3/70 (4.3)	115/291 (39.5)	
Reynosa	76/361 (21.1)	40/70 (57.1)	36/291 (12.4)	
Guadalupe	107/361 (29.6)	8/70 (11.4)	99/291 (34.0)	
Zapopan	21/361 (5.8)	3/70 (4.3)	18/291 (6.2)	
Antecedentes y factores de riesgo de DM				
Hermanos con DM	89/353 (25.2)	17/66 (25.8)	72/287 (25.1)	0.91
Padres con DM	131/354 (37.0)	38/66 (57.6)	93/288 (32.3)	<0.001

Mujeres que tuvieron hijos de más de 4kg al nacer	40/127 (31.5)	12/32 (37.5)	28/95 (29.5)	0.398
Realiza actividad física	25/228 (11.0)	17/69 (24.6)	8/159 (5.0)	<0.001
Signos y síntomas de DM				
Poliuria	130/356 (36.5)	37/68 (54.4)	93/288 (32.3)	0.001
Polidipsia	137/357 (38.4)	44/68 (64.7)	93/289 (32.2)	<0.001
Polifagia	138/354 (39.0)	27/67 (40.3)	111/287 (38.7)	0.806
Pérdida de peso en los últimos 2 meses	188/355 (53.0)	54/68 (79.4)	134/287 (46.7)	<0.001
Medidas antropométricas				
IMC (m/kg^2) [mediana (RIQ)]	21.9 (19.9-25.1)	23.8 (20.5-26.1)	21.5 (18.9-24.6)	0.002
Circunferencia de cintura (cm) [mediana (RIQ)]	71 (80-88)	73 (83-91)	70 (80-87)	0.123*
Obesidad abdominal	102/358 (28.5)	26/69 (37.7)	76/289 (26.3)	0.06
Glucemia casual [mediana (RIQ)]	100 (88-125)	229 (163-300)	96 (87-108)	<0.001 *

Glucosa sérica [mediana [mediana (RIQ)]	99 (98-161)	186 (145-280)	93 (85-100)	<0.001 *
Hemoglobina glucosilada (%)[mediana (RIQ)]	7.5 (5.6-9.5)	8.5 (7.3-10.9)	5.5 (5.0-5.6)	<0.001 *

* Prueba de Ji cuadrada.

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar; IMC, Índice de masa corporal.

Pacientes con TB y DM que recibieron tratamiento antituberculoso

Los pacientes con TB/DM tuvieron una proporción similar por sexo (51.1% fueron hombres), con una mediana de edad de 50 años [rango intercuartilar (RIQ) 39-58]; una mayor proporción fue diagnosticado en Reynosa, Tamaulipas (38.3%). Un paciente (1.1%) tuvo resistencia a isoniazida y rifampicina simultáneamente, 48.9% tuvieron IMC en rangos normales; 72.0% (36/50) tenían valores de hemoglobina glicosilada ≥7.5%. Setenta y seis pacientes (80.89%) curaron; ocho (8.51%) terminaron tratamiento; tres (3.2%) fracasaron, tres (3.2%) fallecieron y cuatro (4.2%) abandonaron. Al comparar las características de edad, sexo, sitio de diagnóstico, derechohabiencia, alcoholismo tabaquismo, frecuencia de complicaciones resistencia a medicamentos antituberculosos, hemoptisis, fiebre, IMC, hemoglobina glicosilada, glucosa sérica y glucosa casual basales no se encontraron diferencias entre los pacientes que concluyeron con éxito el tratamiento y los que tuvieron un desenlace desfavorable. Cincuenta y ocho por ciento (20/34) tenían valores de hemoglobina glicosilada≥ 7.5% al finalizar tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los pacientes con TB y DM (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México, 2013)

Características	**Total n/N (%)**	**Éxito terapéutico n/N (%)**	**Muerte, Fracaso o Abandono n/N (%)**	**Valor *p*†**
Hombre	48/94 (51.1)	41/84 (48.8)	7/10 (70.0)	0.205
Edad (años) [mediana (RIQ)]	50 (39-58)	51 (39-58)	49 (47-54)	0.980
Sitio de estudio				
Tijuana	13/94 (13.8)	10/84 (11.9)	3/10 (30.0)	0.268
Cd. Juárez	26/94 (27.7)	22/84 (26.2)	4/10 (40.0)	
Reynosa	36/94 (38.3)	33/84 (39.3)	3/10 (30.0)	
Guadalupe	16/94 (17.0)	16/84 (19.0)	0/10 (0.0)	
Zapopan	3/94 (3.2)	3/84 (3.6)	0/10 (0.0)	
Derechohabiencia	79/94 (84.0)	71/84 (84.5)	8/10 (80.0)	0.712
Menos de 6 años de escolaridad	48/91 (52.7)	41/81 (50.6)	7/10 (70.0)	0.247
>10 copas por semana	6/94 (6.4)	5/84 (6.0)	1/10 (10.0)	0.621
>10 cigarrillos por semana	3/94 (3.2)	3/84 (3.6)	0/10 (0.0)	0.544
Sesiones de promoción para la salud [mediana (RIQ)]	6 (5-7)	7 (5-7)	3 (1-6)	<.001
Tiempo desde el	3.5 (0-12)	3 (0-11.5)	7.5 (3-15)	0.109

diagnóstico de DM n=94				
Al menos una complicación por diabetes‡	21/94 (12.77)	19/84 (22.62)	2/10 (20.00)	0.851
Comorbilidades	3/94 (3.2)	3/84 (3.6)	0/10 (0.00)	0.544
Resistencia a isoniacida y rifampicina	1/87 (1.1)	1/79 (1.3)	0/8 (0.0)	0.749
Hemoptisis	28/91 (30.8)	25/82 (30.5)	3/9 (33.3)	0.861
Fiebre	55/89 (61.8)	50/80 (62.5)	5/9 (55.6)	0.684
IMC (kg/m^2)§ [mediana (RIQ)]	24.5 (21.5-27.6)	24.8 (21.7-27.7)	23.1 (20.7-26.5)	0.469 ¶
Hemoglobina glicosilada (%) al inicio de tratamiento [mediana (RIQ)] n=50	8.8 (7.2-10.9)	8.8 (7.0-10.9)	9.35 (8.5-11.0)	0.343
Glucosa sérica (mg/dL) al inicio de tratamiento [mediana (RIQ)] n=53	209 (151-277)	205 (151-277)	254.5 (181.5-311.5)	0.590
Glucosa casual (mg/dL) al inicio de tratamiento [mediana (RIQ)] n=69	183 (129-272)	182.5 (132-279.5)	184 (119-245)	0.692
Hemoglobina glicosilada (%) al finalizar tratamiento	7.5 (7-9.4)	7.5 (7.5-9)	11.8 (11.8-11.8)	0.168

[mediana (RIQ)] n=34				
Glucosa sérica (mg/dL) al finalizar tratamiento [mediana (RIQ)] n=35	161 (120-210)	165.5 (120-210)	72 (72-72)	0.092
Glucosa casual (mg/dL) al finalizar tratamiento [mediana (RIQ)] n=63	150 (116-215)	156 (116-215)	86 (86-86)	0.123

*Incluye: Abandono, fracaso, muerte durante tratamiento y traslado.

†Prueba de Ji cuadrada.

‡ Al menos una de las siguientes complicaciones: Retinopatía, hipertensión, nefropatía, insuficiencia renal, pie diabético, obesidad, neuropatía, neuropatía (mono o polineuropatía), neuropatía visceral (diarrea, disfunción eréctil, otros), albúmina en orina, dolor precordial, otras.

§ Clasificación de IMC de acuerdo a la OMS: Bajo peso <18.5 kg/m2; Peso normal 18.5-24.9 kg/m2; Sobre peso 25.0-29.9 kg/m^2; Obesidad 30.0-34.9 kg/m2.

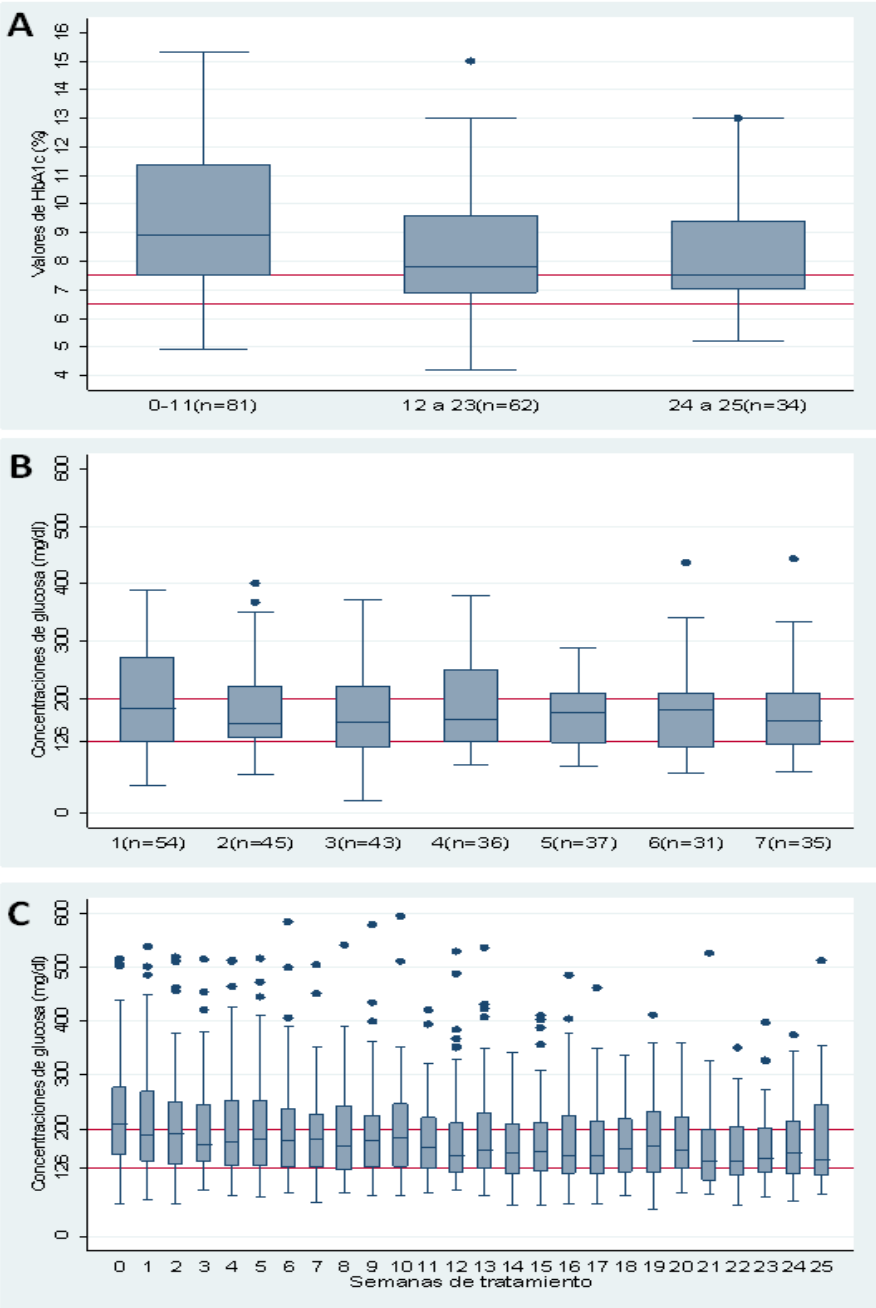
¶ Prueba de Mann–Whitney.

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar; IMC, Índice de masa corporal.

Conforme avanzaron las semanas de tratamiento antituberculosis disminuyeron los valores de HbA1c, glucosa sérica y glucosa casual de los pacientes con TB/DM. Esta disminución

fue estadísticamente significativa para la glucosa sérica y para la glucosa casual ($p< 0.001$) (Figura 2).

Figura 2. Mediciones de glucosa sérica de pacientes con TB y DM a lo largo del tratamiento contra la TB (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México,



2013)

Panel A) Valores de HbA1c según semana de seguimiento (Coeficiente de regresión ajustado [Coef.]= -0.56" "Valor de p<0.001); Panel B) Valores de glucosa sérica según mes de seguimiento (Coef = -2.81; Valor de p<0.001); Panel C) Valores de glucosa casual según semana de seguimiento (Coef = -2.02;Valor de p<0.001)

Se muestran mediciones de glucosa sérica según tiempo de tratamiento antituberculosis: A) HbA1c (%) según intervalos de semanas de tratamiento, B) Glucosa sérica (mg/dL) según mes de tratamiento y C) Glucosa casual (mg/dL) según semana de tratamiento. Todas las tendencias tienen diferencias estadísticamente significativas (p <0.001).

Se observó disminución significativa para la hemoglobina glicosilada y la glucosa casual ajustando por sexo, edad, sitio de estudio de los sujetos y antecedente de tratamiento previo (Tabla Suplementaria 1).

Mediante análisis de regresión logística, documentamos que el incremento por cada unidad porcentual en la hemoglobina glicosilada significó disminución de 26% en la probabilidad de curación, (RM 0.74; IC95% 0.57, 0.96; p= 0.024). Por otro lado, por cada incremento en mg/dL en la glucosa casual significó disminución de 1% en la probabilidad de curación. (RM 0.99; IC95% 0.99, 1.00; p= 0.015). Asimismo, el número de sesiones de consejería en la que participaron los sujetos resultó asociado al éxito terapeútico. Todos los modelos se ajustaron por edad, sexo y antecedente de tratamiento previo, Tabla 5.

Tabla 5. Asociación entre éxito terapéutico y valores de hemoglobina glucosilada, glucosa en ayunas y glucosa casual (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México, 2013)

	RM (IC95%)	Valor de p	RM (IC95%)	Valor de p	RM (IC95%)	Valor de p
Hemoglobina glicosilada (%)	0.76 (0.59-0.96)	0.027	----	------	------	------
Glucosa sérica (mg/dL)	----	------	0.99 (0.98-1)	0.19	------	------
Glucosa casual (mg/dL)	----	------	----	------	0.99 (0.98-0.99)	0.016
Semana de tratamiento	0.92 (0.84-1.02)	0.133	0.91 (0.84-0.98)	0.02	0.95 (0.91-1.01)	0.119
Antecedente de tratamiento previo para TB	0.19 (0.03-1.04)	0.056	0.12 (0.02-0.76)	0.024	0.29 (0.04-1.88)	0.197
Edad (años)	0.97 (0.92-1.02)	0.283	0.95 (0.9-1)	0.091	0.97 (0.93-1.02)	0.395
Hombre	0.54 (0.1-2.89)	0.475	0.72 (0.12-4.21)	0.724	0.55 (0.1-3)	0.495
Participación en consejería	1.93 (0.59-6.28)	0.269	0.47 (0.16-1.31)	0.152	1.72 (1.32-2.24)	<0.001

Número de sesiones de consejería en las que participó el paciente	1.5 (1.04-2.16)	0.029	1.59 (1.24-2.05)	<0.001	1.3 (1.07-1.56)	0.006

TB= Tuberculosis; DM= Diabetes mellitus

Además de ajustar por las variables mencionadas, en la Tabla Suplementaria 2 se muestran los modelos ajustados por la presencia de hemoptisis, años desde el diagnóstico de DM, presencia de al menos una complicación por la DM, y años de educación formal, cuyo resultado es muy similar al modelo anterior.

En comparación con el año 2012, en el año 2013 se diagnosticaron 14 pacientes más con TB/DM (17.3%) en los mismos sitios de estudio. Al comparar los pacientes con TB/DM diagnosticados el año 2013 (este estudio) en relación a los pacientes del año 2012 (año previo), se encontró que los pacientes en quienes se abordó de manera conjunta la TB y DM tuvieron mayor proporción de pacientes que concluyeron con éxito el tratamiento y menor proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a sexo, edad ni antecedente de tratamiento previo de TB entre ambos grupos (Tabla Suplementaria 3).

Mediante análisis de regresión logística se encontró que los pacientes que se trataron mediante el modelo piloto de atención conjunta tuvieron mayor probabilidad de éxito terapéutico que los tratados en las mismas unidades clínicas en el año anterior, ajustando por sexo, edad y antecedente de tratamiento previo para TB (Tabla 6).

Tabla 6. Variables asociadas a éxito terapéutico en pacientes con TB/DM tratados mediante atención conjunta en las mismas unidades clínicas (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México)

Curación	**RM (IC 95%)** **n= 163**	**Valor *p***
Pacientes tratados bajo el modelo de atención conjunta	2.6 (1.04 a 6.26)	0.040
Edad (años)	1.02 (0.98 a 1.06)	0.284
Hombre	0.47 (0.18 1.21)	0.12
Antecedente de tratamiento previo para TB	0.35 (0.12 a 1.10)	0.073

* Incluye: Abandono, fracaso, muerte durante tratamiento y traslado.

Prueba de Hosmer-Lemeshow para bondad de ajuste p=0.054.

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo demuestran que la implementación un modelo de abordaje del binomio TB-Diabetes en México es factible. El tamizaje de 783 pacientes con DM y de 361 pacientes con TB logró detectar a 38 (4.9%) y a 70 (19.3%) personas con TB y DM, respectivamente. Entre los tamizajes realizados en personas con DM, 11 (1.38%) personas desconocían su diagnóstico previamente; en tanto que entre los tamizajes realizados en personas con TB, 16 (4.4%) lo desconocían y representan el beneficio que esta estrategia representa en nuestro medio. Lo anterior significa que se requeriría tamizar a 71 personas con DM para detectar un caso nuevo de TB en tanto que se requeriría tamizar solamente a 23 personas con TB para detectar un caso nuevo de DM. Por otro lado, al reclutar a 95 pacientes con ambas comorbilidades se documentó que las mediciones de glucosa capilar y hemoglobina glicosilada tuvieron un descenso significativo a lo largo del tratamiento. Destacó el que a mayor número de sesiones de consejería en que participaron los pacientes aumentó la probabilidad de éxito terapéutico. Finalmente, la proporción de pacientes que concluyeron con éxito el tratamiento bajo el modelo de atención conjunta fue mayor que la conseguida en las mismas unidades en el año anterior.

Nuestros datos coinciden con lo informado en una revisión sistemática reciente en la que se subraya que la eficiencia de la detección de DM en pacientes con TB y de TB en pacientes con DM depende, entre otros factores, de la prevalencia de ambas enfermedades en el sitio estudiado.[14]

Los datos de nuestro estudio indican una prevalencia de TB en personas con DM de 4,853 por 100,000 habitantes, prevalencia similar a la informado por Tripathy en India en

1984.[14] La prevalencia de TB en personas con DM es 147 veces mayor que la prevalencia en población general, que de acuerdo a la OMS en 2012 fue de 33 (16-57) por 100,000 habitantes.[2] De acuerdo a la revisión sistemática de Jeon y colaboradores el número de personas que se requeriría tamizar para detectar un caso nuevo de TB está entre 4 personas en Suecia en 1961 a 442 en Corea en 1995,[14] por lo que la cifra detectada en nuestro estudio (n= 71) confirma que esta cifra depende en gran medida de la prevalencia de ambas enfermedades en la región estudiada. El número necesario que se requeriría estudiar en nuestro estudio es menor al que encontraron estudios más recientes realizados en China e India (236 a 1036 pacientes con DM).[7, 8, 15, 16]

En lo que se refiere a la prevalencia de DM en personas con TB, encontramos que la prevalencia en nuestro estudio fue de 19.4%, prevalencia mayor a la mayoría de los estudios referidos por Jeon, que va de 1.9% en la India en 1984 a 35.2% en México en 2004.[14] Esta frecuencia de TB en personas con DM es 1.62 veces mayor que la informada en personas mayores de 20 años en 2012 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, 9.17% [17]) y significa que se requeriría tamizar solamente a 23 personas con DM para detectar una caso nuevo de TB. Este dato es similar a estudios realizados recientemente en India donde se encontró que se requeriría tamizar entre 6 a 34 pacientes con TB para detectar un caso nuevo de DM.[7, 16, 18-20]

La comparación de características entre los pacientes en quienes se logró detectar TB o DM permitiría identificar un perfil de pacientes en quienes se pudiera optimizar la detección. En los pacientes con DM la probabilidad de ser diagnosticados con TB fue mayor en los hombres, en aquellos pacientes que ya habían padecido un episodio previo de TB o que eran contactos de pacientes con TB. El sexo masculino y el contacto con pacientes con TB

ya han sido descritos previamente.[15, 21] Por otro lado la probabilidad de ser diagnosticado con DM se asoció a mayor edad, tener padres con DM, y referir pérdida de peso reciente, polidipsia y poliuria. De estos factores, la edad ha sido descrita previamente.[16, 18-20]

En nuestro estudio se logró que una proporción (88.4%, 84/94) considerable de pacientes curaran o completaran el tratamiento, lo cual se compara favorablemente con el porcentaje logrado en 2012 en las mismas unidades de salud en el año previo (71.4%); aunque similar al porcentaje notificado en los pacientes con TB y DM a nivel nacional en el 2012 (86.1%, 2,714/3,152).[22] Este mejor pronóstico pudiera estar asociado a un mejor control de la glucosa. El impacto negativo de la hiperglucemia o niveles altos de HbA1c sobre la respuesta inmune en pacientes con TB se ha descrito previamente [23-27]. En consecuencia, al mejorar los niveles de glucosa, mejoraría la respuesta inmune y se lograría un mejor resultado de tratamiento. Los pacientes que se manejaron de manera conjunta tuvieron menor probabilidad de abandonar tratamiento lo cual probablemente se reflejó en mejor control de la glucosa y mejor resultado de tratamiento. Los pacientes además de referirse al especialista en caso de niveles anormales de glucosa para adecuación del tratamiento, también recibieron consejería para estimular cambios hacia estilos de vida más saludables, lo cual en conjunto pudiera explicar el que hayan logrado un mejor control de la glucemia. Si bien el diseño de nuestro estudio no permite establecer una relación causal entre el abordaje conjunto y el mejor control de la glucemia y mejores resultados de tratamiento, los datos sugieren que pudiera existir esta asociación. Más aún la participación en un mayor número de sesiones de consejería se asoció con el éxito terapeútico.

Esta propuesta se basó en el Marco Colaborativo para el Manejo Conjunto de la DM y la TB propuesto recientemente por la OMS y la Unión[6]. Demostramos la factibilidad de este abordaje coincidiendo con experiencias recientemente informadas en India y China[8]. Por otro lado, logramos identificar problemas que se requeriría atender en el futuro para mejorar la eficiencia de este abordaje. No se logró efectuar el tamizaje en todos los candidatos elegibles para ello, ya que se lograron tamizar solamente a 783 (9.9%) de los 7,763 pacientes con DM en seguimiento en las unidades que se estudiaron y a 361 (40.8%) de los 885 pacientes con TB que se diagnosticaron durante este período. Por otro lado, en cuanto al seguimiento del control de la glucemia solamente 81.4% (79) mantuvieron su examen semanal con glucemia capilar, 67% (65) se examinaron con glucemias plasmáticas mensuales y solo 55.6% (54) se realizaron hemoglobina glucosilada de manera trimestral (no se muestran los datos). Las circunstancias que explican estos problemas son varios. Se presentaron algunos problemas en la capacitación en cascada debido a la frecuente rotación del personal, la insuficiencia de recursos materiales para la adquisición de reactivos, dificultades en la oportunidad de resultados de microbiología y laboratorio clínico, y la falta de prioridad otorgada a este programa por algunas de las autoridades sanitarias del nivel estatal y local. Por otro lado, cabe destacar que la mayoría del personal en contacto directo con los pacientes mostró gran entusiasmo y participación. Un punto importante a considerar consistió en las dificultades para recibir pacientes con TB referidos a las unidades especializadas en la atención a pacientes crónicos (UNEME´s), debido a que estos centros de atención no cuentan con la infraestructura que garantice el que no ocurra transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* a otros pacientes como lo señalan las normas

internacionales,[28] por lo que fue necesario brindar la atención en los centros de salud en donde no siempre se contó con personal capacitado para ello.

Consideramos que las fortalezas de este estudio son las siguientes: 1) Se documentó que es factible lograr un programa conjunto que incluya tamizaje y atención a pacientes con DM y TB; 2) se lograron identificar características de pacientes con TB y DM que pueden servir para enfocar mejor los resultados de tamizaje; 3) si bien el manejo conjunto por los programas de TB y DM no fue óptimo, se logró documentar la disminución en niveles de hemoglobina glicosilada y glucosa casual y su asociación con un mejor resultado de tratamiento lo cual sugiere la efectividad en el manejo conjunto; y 4) fue posible comparar los resultados de tratamiento en nuestra población de estudio con los obtenidos durante el año anterior en las mismas clínicas de estudio.

Este estudio tiene varias limitantes. El diseño propio del estudio de carácter observacional que aprovechó la infraestructura existente en las unidades participantes no permitió aleatorizar las unidades participantes o las unidades control. Por ello se optó por comparar los resultados de tratamiento con el que se observó en el año inmediatamente previo en las mismas unidades. Por ello, pudieron existir factores organizacionales y humanos no relacionadas con el abordaje conjunto de ambas enfermedades y que pudieran explicar parcialmente las diferencias en las tasas de curación que se observaron en nuestro estudio. Si bien no se lograron cumplir las metas que originalmente se habían planteado en cuanto a la cobertura de detección que se alcanzaría y la periodicidad de las pruebas de control de la glucosa; se lograron identificar las necesidades que tendría la implementación de este tipo de estrategia. Por otro lado, una proporción de nuestro pacientes pudieran haber padecido

intolerancia a la glucosa lo cual no puede descartarse ya que en 16 (22.8%) los 70 pacientes con TB se hizo el diagnóstico de manera simultánea.

Es importante reconocer que la ocurrencia de la asociación DM y TB depende en gran medida de los determinantes sociales relacionados a estilos de vida que favorecen la DM, las condiciones de marginación que facilitan la transmisión de la TB, así como los factores que conllevan a la no adherencia al tratamiento. La asociación de la DM y TB ocasiona sufrimiento para los pacientes y sus familias, así como costos excesivos al sistema de salud. Dada la epidemia creciente de DM a nivel global es necesario incorporar el tamizaje bidireccional y el abordaje conjunto para el manejo y control de la TB y la DM así como evaluar su efectividad mediante ensayos controlados. La ocurrencia de ambas enfermedades representa un riesgo ante la posibilidad de su diseminación a nivel mundial con implicaciones graves para el control de la TB y el logro de las Metas de Desarrollo del Milenio.[29]

Referencias

1. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. . In: Epidemiología. SdSDGd, editor. Secretaría de Salud Dirección General de Epidemiología.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2013. Accessed December, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.
3. 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. Epub 2008/07/18.
4. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9:81. Epub 2011/07/05.
5. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214-20.
6. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. World Health Organization; International Union Against TB Lung Disease editors. http://www.who.int/diabetes/publications/tb_diabetes2011/en/index.html. Accessed November, 2011.
7. Jali MV, Mahishale VK, Hiremath MB. Bidirectional screening of tuberculosis patients for diabetes mellitus and diabetes patients for tuberculosis. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(4):291-5.
8. Lin Y, Li L, Mi F, et al. Screening patients with diabetes mellitus for tuberculosis in China. *Trop Med Int Health*. 2012;17(10):1302-8.
9. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana Nom-015-SSA2-2010, para la Prevencion, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus. Diario Oficial de la Federación, 2010.
10. Clinical Guidelines on the IdentificationClinical Guidelines on the Identification. Evaluation , & Treatment of Overweight & Obesity in Adults. http://www.dhfs.state.wi.us/health/diabetes/DBMCGuidelns.htm.
11. Pfyffer G, Palicova F. Mycobacterium: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. In: Versalovic J, Carrol K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnok D, editors. Manual of Clinical Microbiology. 10th Ed ed. Washington D.C. : ASM Press; 2011. p. 472-502.
12. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
13. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.: Diario Oficial de la Federación; 1995. p. 20-9.
14. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2010;15(11):1300-14. Epub 2010/10/21.
15. Kumpatla S, Sekar A, Achanta S, et al. Characteristics of patients with diabetes screened for tuberculosis in a tertiary care hospital in South India. *Public Health Action*. 2013;3(Supp 1).
16. Prakash B, Ravish K, Prabhakar B, et al. Tuberculosis-diabetes mellitus bidirectional screening at a a tertiary care centre, South India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl 1):S18-S22.

17. Hernandez-Avila M, Gutiérrez J. Diabetes mellitus in Mexico. Status of the epidemic [Diabetes mellitus en México. El estado de la Epidemia]. *Salud Publica Mex*. 2013;55(Suppl 2):S129-S36.
18. Achanta S, Tekumalla R, Jaju J, et al. Screening tuberculosis patients for diabetes in a tribal area in South India. *Public Health Action*. 2013;3(Supp 1):S43-7.
19. Dave P, Shah A, Chauhan M, et al. Screening patients with tuberculosis for diabetes mellitus in Gujarat, India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl 1):S29-S33.
20. Nair S, Kumari A, Subramonianpillai J, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes among tuberculosis patients in peripheral health facilities in Kerala. *Public Health Action*. 2013;3(Supp 1).
21. Cruz-Hervert LP, Jiménez Corona M, García García M, et al. The association of diabetes and tuberculosis: risk of active disease among household and community contacts suffering from diabetes mellitus. *Enviado*. 2014.
22. Castellanos-Joya M, Delgado-Sánchez G, Cruz-Hervert LP, et al. Tasas de incidencia y respuesta al tratamiento en la asociación Diabetes mellitus-Tuberculosis en México. Análisis del Registro Nacional de Tuberculosis 2000-2012. 2014. Enviado.
23. Dolhofer R, Siess EA, Wieland OH. Nonenzymatic glycation of immunoglobulins leads to an impairment of immunoreactivity. *Biological chemistry Hoppe-Seyler*. 1985;366(4):361-6.
24. Gomez DI, Twahirwa M, Schlesinger LS, et al. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control. *Tuberculosis*. 2013;93(2):192-7.
25. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, et al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(5):634-41. Epub 2008/07/26.
26. Tsukaguchi K, Okamura H, Matsuzawa K, et al. [Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus]. *Kekkaku*. 2002;77(5):409-13.
27. Walsh MC, Camerlin AJ, Miles R, et al. The sensitivity of interferon-gamma release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(2):179-84, i-iii.
28. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Accessed February, 2014. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf.
29. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health*. 2007;7:234.

Tabla Suplementaria 1. Asociación de mediciones de glucosa sérica y tiempo de tratamiento antituberculosis de pacientes con TB y DM (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México, 2013)

Variable	**HbA1c (%) n= 88**		**Glucosa sérica (mg/dL) n= 69**		**Glucosa casual (mg/dL) n= 85**	
	Coeficientes de regresión (IC95%)	**Valor *p***	**Coeficientes de regresión (IC95%)**	**Valor *p***	**Coeficientes de regresión (IC95%)**	**Valor *p***
Semana de tratamiento	-0.05 (-0.07 a -0.02)	<0.001	-0.74 (-1.94 a 0.46)	0.228	-2.10 (-3.38 a -0.83)	0.001
Hombre	0.01 (-0.93 a 0.96)	0.98	-5.80 (-40.23 a 28.62)	0.741	-10.18 (-45.04 a 24.67)	0.567
Edad (años)	-0.04 (-0.07 a 0.00)	0.051	-1.42 (-2.69 a -0.16)	0.027	-1.14 (-2.45 a 0.16)	0.086
Sitio de estudio						
Tijuana	1.00	------	1.00	------	1.00	------

Ciudad Juárez	1.20 (-1.33 a 3.74)	0.353	113.36 (-13.66 a 240)	0.080	106.40 (6.46 a 114.80)	0.037
Reynosa	1.37 (-0.97 a a3.72)	0.252	40.66 (-38.68 a 120)	0.315	27.78 (-59.23 a 114)	0.531
Guadalupe	0.03 (-2.24 a 2.32)	0.975	63.56 (-10.58 a 137.70)	0.093	46.97 (-37.36 a 131)	0.275
Zapopan	0.15 (-2.23 a 2.55)	0.898	39.72 (-38.52 a 117)	0.320	32.24 (-55.93 a 120)	0.474
Antecedente de tratamiento previo para TB	0.53 (-0.090 a 1.98)	0.466	42.00 (-10.42 a 94.43)	0.116	39.87 (-13.23 a 92.99)	0.141

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus.

Tabla suplementaria 2. Asociación entre éxito terapéutico y valores de hemoglobina glucosilada, glucosa en ayunas y glucosa casual (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México, 2013)

	RM (IC95%)	Valor de p	RM (IC95%)	Valor de p	RM (IC95%)	Valor de p
Hemoglobina glicosilada (%)	0.77 (0.56-1.06)	0.12	-----	-----	-----	-----
Glucosa sérica (mg/dL)	-----	-----	0.99 (0.11-0.98)	0.114	-----	-----
Glucosa casual (mg/dL)	-----	-----	-----	-----	0.99 (0.98-0.99)	0.005
semana de tratamiento	0.9 (0.81-1)	0.069	0.9 (0.04-0.81)	0.049	0.95 (0.9-1)	0.097
Antecedente de tratamiento previo para TB	0.18 (0.03-0.93)	0.041	0.12 (0.02-0.02)	0.027	0.29 (0.04-1.72)	0.174
Edad (años)	0.96 (0.88-	0.358	0.95 (0.11-0.9)	0.118	0.97 (0.91-	0.32

	1.04)				1.02)	
Hombre	0.54 (0.09-3.28)	0.508	0.67 (0.68-0.1)	0.683	0.57 (0.08-3.79)	0.568
Participación en sesiones de consejería	2.26 (0.71-7.14)	0.165	0.51 (0.28-0.14)	0.287	1.74 (1.32-2.3)	0
Número de sesiones de consejería en las que participó el paciente	1.6 (1.08-2.38)	0.017	1.65 (0-1.14)	0.008	1.29 (1.07-1.57)	0.008
Hemoptisis	0.48 (0.06-3.61)	0.481	0.7 (0.78-0.05)	0.786	0.74 (0.08-6.4)	0.79
Años con DM	0.98 (0.95-1.02)	0.519	1 (0.77-0.96)	0.774	1 (0.96-1.04)	0.938
Al menos 1 complicación	1.89 (0.11-29.89)	0.65	1.28 (0.85-0.08)	0.855	1.87 (0.16-21.29)	0.612
<6 años en educación formal	1.28 (0.09-17.45)	0.85	0.76 (0.79-0.1)	0.796	1.11 (0.13-9.1)	0.921

TB= Tuberculosis; DM= Diabetes mellitus

Tabla suplementaria 3. Características de sociodemográficas entre los pacientes con TB/DM del año 2012 en comparación con el año 2013 (Tijuana, Ciudad Juárez, Reynosa, Guadalupe y Zapopan, México)

Variable	**Total n= 164**	**Año 2012 n= 70**	**Año 2013 n= 94**	**Valor *p****
Hombre	89/164 (54.3)	41/70 (58.06)	49/94 (52.13)	0.392
Edad (años) [mediana (RIQ)]	49 (39-57)	47 (39-55)	50 (39-58)	0.247†
Antecedente de tratamiento previo para TB	22/164 (13.4)	9/70 (12.9)	13/94 (13.83)	0.772
Curación	138/164 (84.15)	54/70 (77.14)	84/94 (89.36)	0.029
Término de tratamiento	20/164 (12.2)	12/70 (17.14)	8/94 (8.51)	
Abandono	15/164 (9.15)	11/70 (15.71)	4/94 (4.26)	
Fracaso	5/164 (3.05)	2/70 (2.86)	3/94 (3.19)	
Muerte	6/164 (3.66)	3/70 (4.29)	3/94 (3.19)	
Traslado				

* Ji cuadrada de Pearson.

† Prueba de U de Mann-Whitney.

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; RIQ, Rango intercuartilar.

Conclusiones.

En respuesta a las preguntas de investigación e hipótesis de trabajo se puede expresar que:

1. Queda demostrado que la asociación tuberculosis/diabetes mellitus en México representa una amenaza para el control futuro de la tuberculosis y a su vez, la gran necesidad de un abordaje coordinado por los Programas Nacionales de TB y de DM.

2. Con la implementación del modelo de abordaje, los resultados del tratamiento de la TB mejoran significativamente y por ende el control de la diabetes, al mantener la atención del paciente más estrecha con mediciones más estrechas de sus niveles de glucosa en sangre.

3. Aún a pesar de mostrar las evidencias del empalme de ambas enfermedades en México, y de las bondades que representa el abordaje coordinado para la atención de las personas afectadas por el binomio TB/DM, hasta el momento no ha sido suficiente para la toma de decisiones en Salud Pública.

4. El seguimiento de los pacientes con dos enfermedades al mismo tiempo es complejo y requiere la sensibilización del personal de salud, que por falta de capacitación humanística y técnica tienen desconocimiento de la relevancia que representa la tuberculosis ante el incremento de la DM entre la población mexicana; por ello, debe fortalecerse la difusión de la atención del binomio TB/DM a través de la normatividad oficial en ambos programas para el conocimiento de todos los profesionales de salud del país.

5. Aún cuando la base de datos da suficiencia para dar idea de la situación actual del binomio TB/DM. se requiere de la coordinación interprogramática *sine qua non* el abordaje del modelo implementado no es posible, más aún con las

estimaciones de incremento inusitado de DM para 2025 debido a los más de 400 mil casos nuevos registrados por año(15), así como la amenaza del incremento sostenido de la tuberculosis sensible en un promedio de 3.5% anual.

6. Aunque a la fecha no hay estudios fehacientes del riesgo de que los pacientes con binomio TB/DM desarrollen fármacorresistencia a la tuberculosis, en México la información epidemiológica refleja en casi 50% esta asociación con resistencia a fármacos y de hecho dos estudios han demostrado que el riesgo de la fármacorresistencia es mayor que en personas sin diabetes.

7. Las diversas limitantes del estudio demuestran por un lado la falta de motivación y prioridad para el abordaje del binomio TB/DM desde la operación del programa de diabetes mellitus, así mismo la falta de infraestructura en las UNEMES EC, como áreas de especialización en diabetes, con adecuaciones o construcción de espacios específicos para el Control de Infecciones, para la atención de pacientes con comorbilidades transmisibles, que pueden y deben por laguna razón acudir para su control o nivelación glucémica a esas unidades.

8. Con el acelerado incremento de la diabetes mellitus en México y en muchas partes del mundo, es muy necesario intensificar los esfuerzos para generar más líneas de investigación básica, epidemiológica y operativa relacionada con el binomio TB/DM a fin de coadyuvar en la mitigación del daño y los efectos que este fenómeno está ocasionando en la Salud Pública.