

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO**

**“Efecto de la diabetes tipo 2 sobre las consecuencias clínicas en pacientes
que cursaron con tuberculosis pulmonar. Estudio de cohorte en población
veracruzana.”**

GUADALUPE DELGADO SÁNCHEZ

GENERACIÓN 2012-2016

**Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias de la Salud Pública en
Epidemiología**

Directora de tesis

Dra. Ma. de Lourdes García García

Asesores de tesis

Dr. Hugo López-Gatell Ramírez

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Dra. María Rosalba Rojas Martínez

Cuernavaca, Morelos.

Febrero, 2017

Citación sugerida de Tesis

Delgado-Sánchez G, García-García L, López-Gatell-Ramírez H, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R (2017). Efecto de la diabetes tipo 2 sobre las consecuencias clínicas en pacientes que cursaron con tuberculosis pulmonar. Estudio de cohorte en población veracruzana. Tesis de Doctorado en Ciencias de la Salud Pública en Epidemiología. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública.

Contenido

I. Introducción.....	3
II. Antecedentes.....	5
III. Justificación	18
IV. Planteamiento del problema	20
V. Objetivos	21
VI. Marco teórico.....	22
VII. Metodología.....	48
VIII. Resultados.....	66
IX. Bibliografía.....	68
X. Artículos	72

I. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado sobre el riesgo de la coexistencia de la diabetes (DM) y la tuberculosis (TB),[1, 2] debido a la elevada carga de población mundialmente afectada (382 y 8.6 millones, respectivamente) y al pronóstico desfavorable de los pacientes que las padecen de manera simultánea.[3, 4] Diferentes estudios han documentado que los pacientes que padecen DM tiene tres veces más riesgo de desarrollar TB activa, 69% más riesgo de fracaso y muerte, 3.8 veces más riesgo de recaídas, así como 2 veces más riesgo de ser multi-resistente a fármacos antituberculosis. [3-6] También se ha reportado que el riesgo de desarrollar TB es mayor en los pacientes con DM que presentan descontrol metabólico (niveles de HbA1c >7)[7, 8]. Asimismo se ha encontrado que los pacientes con TB y DM (TB/DM o DM/TB) con niveles altos de glucosa o de hemoglobina glucosilada (HBA1c), tienen resultados desfavorables al tratamiento[9-12].

El problema es importante en países como México, donde la prevalencia de DM es considerable (8.7 millones de adultos con DM, sexto lugar a nivel mundial)[13] y, en consecuencia, una proporción considerable de la población se encuentra en riesgo de desarrollar TB (16.7 casos por 100 mil hab.).[14].

En condiciones normales, el ser humano cuenta con mecanismos inmunológicos que le permiten controlar la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que en la mayoría de los casos permanece como infección latente. [15] Sin embargo, cuando esta homeostasis está alterada, como en el caso de personas con DM, el riesgo de enfermedad activa y sus consecuencias desfavorables se incrementa.

A pesar de que desde inicios del siglo pasado Root encontró más frecuentemente casos de TB en pacientes con DM, ha sido en los últimos años cuando se han realizado estudios epidemiológicos que han corroborado la

estrecha relación entre estas dos patologías [3-7, 16-18]. Dado este reciente interés por la investigación de los mecanismos inmunológicos, medición de la magnitud, impacto en el control metabólico y resultado de tratamiento antituberculosis, medidas de prevención primaria y secundaria, en la comorbilidad DM/TB, tiene varias áreas de oportunidad de investigación. Uno de los vacíos en el conocimiento de esta comorbilidad es el peso neto de la DM sobre la muerte de los pacientes que cursan con TB y sobre el resultado de tratamiento antituberculosis. Atendiendo a este problema, el objetivo de este estudio es evaluar el efecto neto de la DM tipo 2 sobre las consecuencias clínicas de pacientes que cursaron con TB pulmonar.

II. Antecedentes

Diabetes

La diabetes (DM) es una enfermedad sistémica, crónico degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria y en la cual están involucrados diversos factores ambientales.[19] La DM se caracteriza por el aumento de los niveles de glucosa sanguínea (hiperglucemia), causada por defectos en la secreción o acción de la insulina.[20]

La Asociación Americana de Diabetes, clasifica la DM en 3 tipos: 1) DM tipo 1, en la que existe una destrucción total de las células β , por lo que no se producen insulina; 2) DM tipo 2, que se genera como consecuencia de un defecto progresivo en la secreción de insulina y por tener antecedente de resistencia periférica a la insulina, y 3) DM gestacional, la cual es diagnosticada durante el embarazo. Otros tipos de diabetes ocasionados por causas diferentes (menor al 2% de todos los casos diagnosticados), e.g., síndromes genéticos inespecíficos, cirugía, drogas, malnutrición, infecciones y otras enfermedades.[20]

La enfermedad por lo general es asintomática durante los primeros tres a siete años, debido al aumento progresivo de los niveles de glucosa en sangre. Los síntomas principales de la diabetes mellitus son emisión excesiva de orina (poliuria), aumento anormal de la necesidad de comer (polifagia), incremento de la sed (polidipsia) y pérdida de peso sin razón aparente.[21]

De acuerdo a la NOM para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, se diagnostica DM si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: 1) presencia de síntomas de DM y glucemia casual ≥ 200 mg/dl; 2) glucemia plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl, o c) glucemia ≥ 200 posterior a una carga oral de 75g de glucosa anhidrida disuelta en agua. En ausencia de síntomas, el diagnóstico debe confirmarse repitiendo la prueba otro día.[19] En la NOM para la prevención y control de la Tuberculosis se establece que debido al riesgo incrementado que tienen los pacientes con DM para desarrollar TB activa,

en todos los pacientes con DM que presenten sintomatología respiratoria se debe realizar búsqueda intencionada de TB pulmonar.[22]

En principio, el plan de manejo incluye modificaciones al estilo de vida y si este no es suficiente, se incorpora tratamiento farmacológico. Las modificaciones al estilo de vida se promocionan mediante educación al paciente enfocada al control de peso, para lo cual se establece un plan de alimentación y ejercicio, y uno de alimentación. En caso de que lo anterior no sea suficiente, se complementa con tratamiento farmacológico, que consiste en hipoglucemiantes y/o insulina.

Tuberculosis

La TB es una enfermedad infecciosa, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que se transmite de un enfermo a un sujeto sano por inhalación de material infectante.[22] La TB puede tener localización pulmonar, extra pulmonar o mixta, si se localiza en el pulmón y algún otro órgano. La forma más común de TB es la pulmonar (80% de los casos).[14]

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* causa inflamación granulomatosa que suele controlar la infección y prolongar el estadio de TB latente (asintomático). La TB activa se caracteriza por presencia de fiebre y pérdida de peso durante varias semanas. En el caso de la TB pulmonar además se presenta tos, flemas, flema con sangre y/o sudor acciones nocturnas, y generalmente se presentan cavitaciones. [14]

La TB se asocia con la ocurrencia de DM, VIH, otras enfermedades y con las personas adultas mayores, ya que en esos casos se disminuyen la inmunidad celular o algunos medicamentos utilizados pueden incrementar el riesgo de reactivación de la TB.[23]

El diagnóstico de la TB pulmonar se basa en resultado positivo de estudio

de baciloscopia, cultivo o pruebas moleculares de tejidos, fluidos o secreciones. De acuerdo a la NOM para la Prevención y control de la Tuberculosis, a todo paciente con TB se debe hacer búsqueda intencionada de DM, simultánea al diagnóstico de TB.[22]

Se utiliza el mismo tratamiento para todas las formas de TB y debe ser supervisado. El tratamiento de TB activa puede ser: primario acortado (6 meses), retratamiento con fármacos de primera línea (8 meses), retratamiento estandarizado con fármacos de segunda línea para TB multifarmacorresistente (24 meses) y retratamiento individualizado con fármacos de segunda línea para este tipo de TB. Los casos complicados con diagnóstico de TB y DM deberán ser evaluados por la Comité Estatal de Farmacorresistencia (COEFAR) para determinar el mejor tratamiento simultáneo para ambas enfermedades. [22]

De acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis, los pacientes con sospecha de TB deben tener diagnóstico confirmado mediante estudio Bacilo Acido Alcohol Resistente (BAAR), cultivo micobacteriológico o histopatológico.

Asociación Diabetes-Tuberculosis

La interacción entre TB y DM fue descrita por primera vez en el tratado “Canon de Avicena” en 1020, en el que se describieron las complicaciones de la TB en pacientes con DM y el mayor riesgo de TB en personas con DM. También se describió en los trabajos realizados por un tradicional sabio de la India, donde describía esta asociación como una combinación de síntomas (obesidad, glicosuria, sed, incontinencia, síntomas respiratorios e inconsciencia) que denominó “meganoikal”. [24]

Más tarde, en 1934 Root escribió que “durante la última mitad del siglo XIX, el paciente diabético parecía condenado a morir de tuberculosis pulmonar, si lograba escapar del coma”. [25] En 1883, Bouchardat publicó sus observaciones

en autopsias de pacientes con DM, en quienes frecuentemente encontraba tubérculos en los pulmones.[25]

A principios del siglo XX, el efecto de la DM sobre la TB comenzó a ser una preocupación importante entre los investigadores. Sin embargo, durante la segunda mitad de ese siglo le restaron importancia, debido posiblemente a la emergencia de esquemas de tratamiento adecuados en su momento para ambas enfermedades.[26]

En 2009, debido al incremento de estudios que señalaban el resurgimiento del vínculo entre la TB y la DM, la OMS y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) se reunieron para revisar la evidencia existente e identificar las áreas prioritarias sobre la gestión conjunta y control de la comorbilidad. Mediante consultas con expertos, se evaluaron los resultados de las revisiones sistemáticas del vínculo entre la TB-DM y se elaboró un marco de colaboración, con recomendaciones provisionales hasta que se cuente con mejor evidencia.[27]

De acuerdo a una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales, la DM se asocia positivamente con la TB, independientemente del diseño del estudio, antecedente de tratamiento de TB o la región geográfica. En comparación con personas sin DM, quienes tienen DM poseen un riesgo de 3.11 veces (IC95% 2.27–4.26) de desarrollar TB activa. También se observó un incremento del riesgo entre personas más jóvenes y en poblaciones con alta incidencia de TB. La DM se asoció con un mayor riesgo de tuberculosis activa, tanto en los estudios de casos y controles y estudios de cohorte. Los cuatro estudios de cohorte incluidos en el meta-análisis han demostraron que el riesgo relativo (RR) combinado de la TB en pacientes con DM era de 2.52 (Intervalo de confianza del 95% (IC95%) 1.53 a 4.03). En los diez estudios de casos y controles incluidos, se presentó una razón de momios (RM) que variaba desde 1.16 hasta 7.81. En dos estudios con pacientes con DM estratificada por control glucémico

demonstraron que los niveles más altos de glucosa en sangre se asociaron con mayor riesgo de desarrollar TB.[13]

Baker y cols. realizaron una revisión sistemática sobre la asociación entre TB y DM, que consideró el periodo 1980 a 2010 y en la cual incluyeron 33 estudios y encontraron que la DM incrementa el riesgo de fracaso o muerte, de muerte y recaída en pacientes con TB.[13] En el estudio de cohorte de pacientes con TB en Orizaba, Veracruz (cohorte de este estudio) se demostró que los pacientes que presentan la asociación TB-DM presentaban manifestaciones clínicas más graves (cavernas en radiografía de tórax), mayor probabilidad de retraso en la conversión del esputo, fracaso del tratamiento, recurrencia y recaída. También tuvieron más probabilidad de albergar cepas con resistencia conjunta a isoniacida y rifampicina.[28]

A partir de un revisión sistemática sobre tamizaje y tratamiento de la TB en personas con DM, así como estudios en los que tamizaron para DM en personas con TB, se estimaron las prevalencias o incidencias de TB en personas con DM, Los resultados sugieren una prevalencia e incidencia de TB mayor en las personas con DM, que en la población general o en los controles sin DM. Sin embargo, la magnitud de esta diferencia varió entre los países, por ejemplo, la prevalencia de TB en personas con DM fue de 1.7% en Suecia en 1954 y de 36% en Korea en 1961; la incidencia anual de TB en personas con DM fue de 280 por 100 mil habitantes en Korea y de 488 por 100 mil habitantes en Etiopía. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review [29]

De acuerdo a los estudios disponibles, el número necesario de pacientes con DM para detectar un caso de TB varía según la prevalencia de la tuberculosis. De manera que en ámbitos donde la prevalencia de la TB es menor de 25 por cada 100,000 personas, se requiere tamizar al menos 1,000 personas con DM. En los lugares con mayor carga de TB el número necesario es menor; por ejemplo, en la India, con una prevalencia estimada de TB de 283/100,000 personas, tamizar

entre 90 y 350 personas con DM podrían resultar en la identificación de al menos un caso de TB.[30] En México, de acuerdo con un estudio de tamizaje bidireccional en pacientes con TB y pacientes con DM, es decir, que en pacientes con DM tipo 2 se tamizó para descartar TB pulmonar y en pacientes con TB pulmonar se tamizó para descartar DM tipo 2, se requiere tamizar a 71 pacientes con DM para diagnosticar a un paciente con TB pulmonar.[31]

De acuerdo a los resultados de una revisión sistemática, de 4 estudios que consideraron gravedad de la DM, la TB es más frecuente en personas con DM que reciben tratamiento con insulina, en comparación con aquellas que no la requieren, con razones de prevalencia que van de 2.8 (comparado con personas que reciben >20 unidades/día) a 20.9 (comparado con personas que reciben >40 unidades/día).(Jeon, C. Y., Harries, A. D., Baker, M. A., Hart, J. E., Kapur, A., Lönnroth, K., ... & Murray, M. B. (2010). Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Tropical Medicine & International Health*, 15(11), 1300-1314.)

Debido a que los datos sugieren que los niveles de glucosa en sangre aumentan con la infección por TB, se sugiere que el momento óptimo para la detección de DM en pacientes con TB es inmediatamente después del diagnóstico de TB y no previo al inicio de tratamiento antituberculosis.[30]

Mecanismos y respuesta inmunológica en pacientes con DM /TB

La protección contra la TB depende de la producción de interferón (INF) gamma e IL2 por linfocitos CD4+ y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa por macrófagos activados.[32-34] De hecho, la administración de TNF-alfa bloqueador de anticuerpos causa reactivación de TB, y los niños con defectos en los genes que codifican a receptores de INF-gamma son extremadamente susceptibles a la enfermedad. Los pacientes con DM tienen varios defectos en los mecanismos de la respuesta inmune que afectan la inmunidad innata y adquirida; tienen disminuida la migración, fagocitosis, destrucción intracelular y en la

quimiotaxis,[35] lo cual puede ser debido disminución en la fluidez de la membrana de los polimorfonucleares.[36] Se han documentado alteraciones en la quimiotaxis, fagocitosis, y citotoxicidad de monocitos y macrófagos.[37] La hiperglicemia altera las capacidades fagocíticas de los leucocitos polimorfonucleares.[38] Los pacientes diabéticos tienen niveles disminuidos de factor 3 del complemento.[39] Estas disfunciones celulares corrigen cuando se logra mejor control de la DM.[40] Existen pocos estudios sobre las alteraciones inmunológicas en pacientes con tuberculosis y con DM. Se ha encontrado que los pacientes con TB y DM tienen activación disminuida de los macrófagos alveolares,[40] y niveles más bajos de producción de IFN-gamma por linfocitos CD4+ T que los pacientes no-diabéticos,[40] alteraciones que se normalizaron después del tratamiento para TB.[41] En pacientes con TB, la DM no afecta los niveles de IFN-gamma, en general, son más bajos que en personas sanas.[42] Se ha identificado que en pacientes con TB/DM, los niveles de IL- 1 beta, TNF-alfa e IL-6 son menores que en personas con TB sin DM.[43] Los niveles de IFN-gamma en pacientes con DM no controlada no regresaron a los niveles normales después del tratamiento,[41] lo cual pudiera indicar que estas deficiencias precedieron a la TB. En conclusión existe evidencia de que la mayor susceptibilidad de los pacientes diabéticos a la tuberculosis tiene su explicación en deficiencias de la inmunidad innata y adquirida, las cuales son más acentuadas cuando la diabetes está mal controlada.

Magnitud mundial de la diabetes

El número de personas con DM a nivel mundial ha sido estimado en alrededor de 382 millones, de quienes cerca de 7 millones son casos nuevos, de los cuales 46% son no diagnosticados. Hasta 2008, 3.9 millones de personas habían fallecido por DM, con 80% de las muertes ocurridas en países de bajos o medianos ingresos. [1].

Se ha estimado que hacia 2015 el número de pacientes con DM en India, China, Pakistán y México se incremente en 200% y que el número de pacientes en

India y China cubrirá un tercio del total de casos a nivel mundial. El número estimado de pacientes en 2030 será alrededor de 438 millones, acorde con la tasa actual de crecimiento poblacional, con 80% de los nuevos casos atribuidos a países en vías de desarrollo. La OMS proyecta a la DM como la séptima causa más importante de muerte en 2030. [44]

En México las encuestas nacionales de salud han demostrado que la prevalencia en personas de 20 o más años de edad con diagnóstico previo de DM se ha incrementado en los últimos años, pasando de 5.8% en el 2000 a 7.35% en 2006 y 9.17% en 2012.[45] En este último, el número de personas con diagnóstico conocido de DM fue de 6.4 millones, si bien este número podría ser del doble por las personas que no conocían su condición de diabéticos.[46, 47]

A nivel mundial, en personas de 50 a 69 años, los años de vida ajustados por discapacidad (AVD) (*Disability-Adjusted Life Years*, DALY) debidos a DM ha aumentado de 6.9 (Intervalo de incertidumbre (II) 6-8) a 4.9 (II 4-6), pasando del sétimo al quinto lugar, de acuerdo a su magnitud.[48]

En América Latina, en 2004 la DM ocupó el octavo lugar en AVISA, representando 2.7% de AVISA. En la zona metropolitana marginada de México, en 2000-2007, la DM ocupó el segundo lugar como causa de AVISA, con 5.5% de la carga global de la enfermedad, solo por encima de la depresión unipolar mayor (6.0% de AVISA).[49]

En México, en 2010, la DM fue la segunda causa de muerte en mujeres (11.1% de las defunciones) y la tercera en hombres (7.8% de las defunciones). En las mujeres, el número de defunciones por DM aumentó 82% (II 64 a 153) de 1990 a 2010, mientras que en los hombres aumentó 7.8% (II 78 a 171).[50]

La frecuencia de años de vida perdidos por muerte prematura (APMP) debida a DM es diferente según la región del país, pero en las tres regiones ocupa

el tercer lugar. La DM es causa de 5.7% de APMP en la región norte, 7.1% en la región centro y 6.8% en la región sur. En 2010, en el grupo de las mujeres de 15 a 49 años, la DM fue la tercera causa de muerte prematura (APMP), habiendo pasado de 4.4% en 1990 a 5.6% en 2010, lo que representa un aumento de 46%. Asimismo, en ese grupo etario, la DM fue causa del 2.6% de los años de vida asociados a discapacidad (AVD) (514,143 AVD) en 1990 y de 3.6% en 2010 (103,119 AVD), lo que representa un aumento de 103%, ocupando el octavo lugar de las principales causas. [50]

Por otro lado, la DM causó 3.3% de los años de vida saludable perdidos (Avisa) (110,710 Avisa) en 1990 y 4.3% de los Avisa en 2010, con un aumento de 72% y ocupando el cuarto lugar entre las principales causas.[50]

Magnitud mundial de la tuberculosis

De acuerdo con estimaciones de la OMS, en 2013, 9 millones de personas desarrollaron TB y 1.5 millones fallecieron por esta causa. De los 9 millones de personas que la OMS estima que desarrollaron TB en 2013, solo 64% fueron notificados como casos nuevos, el resto no fueron diagnosticados y/o no reportados a los programas nacionales de TB. El mismo año, 86% de los pacientes tuvieron curaron. En 213 se reportaron las tasas más elevadas de incidencia de casos nuevos y mortalidad por TB. [51]

De acuerdo a las estimaciones, la mayoría de los casos ocurrieron en Asia (56%) y África (29%). En la región Mediterránea ocurrió 8% de los casos, en la Región Europea 4% y en la Región de las Américas 3%. La mayoría de los países de la Región de las Américas tiene tasas menores a 50 casos por 100 mil habitantes al año. A nivel mundial, la tasa de incidencia ha disminuido lentamente, sin embargo, no será factible alcanzar las metas del desarrollo del milenio (*Millennium Development Goals*) para el año 2015. La meta de reducción del 50% en mortalidad por TB solo se ha logrado en las Regiones de las Américas, Asia del Sureste y del Pacífico Occidental. [51]

La OMS reporta que en 2013, 58% de los casos de TB pulmonar fueron comprobados bacteriológicamente. En 2013, 3.5% de los casos nuevos y 20.5% de los casos con antecedente de tratamiento previo por TB eran multidrogorresistentes a fármacos de TB (MDR-TB).

En México, en el año 2010 se reportaron 18,848 casos nuevos de TB en todas sus formas, equivalente a una tasa de incidencia de 16.8 casos por cada 100 mil habitantes. El grupo de edad más afectado fue el de 25 a 44 años (34.4%) y la mayor proporción de casos fue de tipo pulmonar (81.6%), en el que se registró una media nacional de 13.7 casos por 100 mil habitantes, equivalente a 15,384 casos nuevos. La incidencia en hombres fue de 17.5 y en mujeres de 10.1, siendo el grupo de adultos mayores de 65 años el más afectado. Al interior de la República Mexicana, 16 estados rebasan la media nacional, entre los que destacan Baja California (54.1/100,000 hab.), Tamaulipas (35.9/100,000 hab.), Guerrero (32.0/100,000 hab.), Nayarit (31.4/100,000 hab.), Sonora (31.2/100,000 hab.), Sinaloa (29.3/100,000 hab.) y Veracruz (26.7/100,000 hab.)[45]

En México, en 2010, en el grupo de 25 a 49 años, la TB ocupó el lugar 15 de las principales causas de APMP en hombres, representando 1.1% de la carga de APMP. En el grupo de mujeres la TB se ubicó entre las primeras 15 causas de APMP.[52]

Por otro lado, de 2012 a 2013 aumentó de 71 a 74% los pacientes diagnosticados con TB que contaban con estado de VIH documentado.[51] Se estima que en 2013 la incidencia de TB en todas sus formas, incluyendo a las personas que viven con VIH, fue de 7.5 millones (7.4 a 7.7 millones), la prevalencia de 11.9 millones (11.56 a 12.2 millones) y a mortalidad de 1.4 millones (1.3 a 1.5 millones). En personas que no viven con VIH, la incidencia se estimó en 73.1 millones (6.9 a 7.3 millones), la prevalencia en 11.2 millones (10.8 a 11.6 millones) y la mortalidad en 1.3 millones (1.2 a 1.4 millones).[53]

Magnitud de la comorbilidad DM/TB

Los estudios de la asociación TB/DM se centran generalmente en la TB activa. Investigaciones en diversas partes del mundo han demostrado que un porcentaje variable de pacientes con TB tienen diagnóstico de DM, con prevalencias entre 1.9% y 35%.[2]

En México, 75% de los casos de DM/TB diagnosticados se concentran principalmente en 13 entidades, las siguientes cinco sobrepasaron la tasa nacional: Guerrero (10.9), Tamaulipas (10.4), Veracruz (7.8), Tabasco (7.7) y Colima (7); de los se ha presentado mayor prevalencia son: Veracruz (14.3%), Guerrero (8.6%), Tamaulipas (8.6%), Nuevo León (7.2%) y Chiapas (5.5%).[45]

En 2010, de acuerdo con la información epidemiológica nacional sobre resultado de tratamiento antituberculosis, 81% de los pacientes con TB/DM curaron, 6.1% completaron el tratamiento, 3.1% abandonaron el tratamiento, 6.1% fallecieron durante el tratamiento y 1.4% fracasaron al tratamiento.[45]

En México, del año 2000 al 2012, la tasa de incidencia de TB pulmonar asociada a DM aumentó 82.64% (p trend <0.001), en comparación con las tasas de TB no asociadas a DM, las cuales tuvieron una disminución de 26.77% (p trend <0.001) (Figura 1). Asimismo, los datos sugieren que, en comparación con quienes no tienen DM, los pacientes con diagnóstico previo de DM tuvieron mayor probabilidad de fracasar al tratamiento antituberculosis (RMa 1.34, IC95% 1.11-1.61, p=0.002).[54]

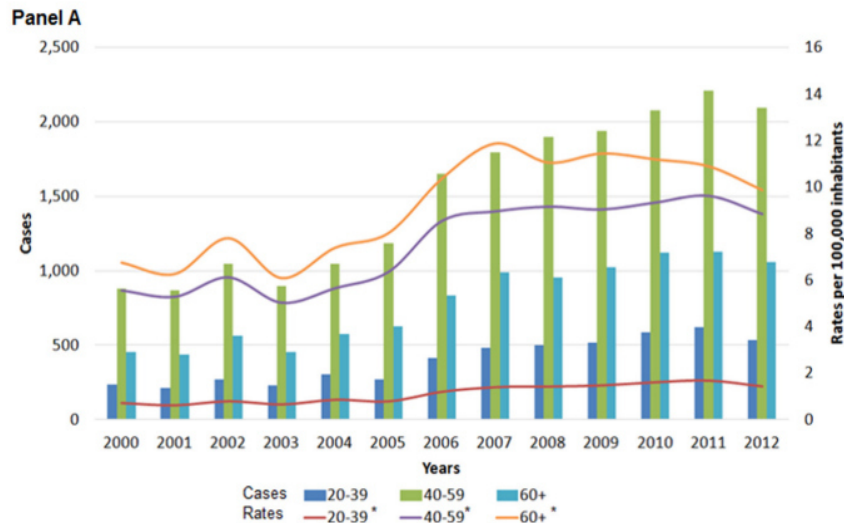


Figura 1. Pacientes con TB pulmonar y diagnóstico previo de DM. Los números se muestran en barra y las tasas en líneas. * p de tendencia < 0.001. Fuente: Delgado-Sánchez, G., García-García, L., Castellanos-Joya, M., Cruz-Hervert, P., Ferreyra-Reyes, L., Ferreira-Guerrero, E., ... & de Lourdes Martínez-Olivares, M. (2015). Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000–2012. PloS one,10(6), e0129312.

Modelos matemáticos para estudiar la asociación diabetes/tuberculosis

Recientemente se publicaron los resultados de una modelación matemática de los efectos potenciales de la DM y de la desnutrición sobre la carga de la TB en 2035. De acuerdo a esta, si se mantuviera la trayectoria actual de la incidencia de TB, para el año 2035 la tasa de incidencia disminuiría 2.4% anualmente a nivel global y 3.27% en la región de las Américas, con respecto a 2012. De manera que de 2012 a 2035 la incidencia disminuiría 40% a nivel global, 90% en la región Europea, 50% en la región de las Américas y de África, 43% en la región Pacífico-Occidental, 37% en la región del Sudeste asiático y menos de 10% en la región Mediterráneo-Oriental. Si aumenta la prevalencia de DM, para el año 2035 la incidencia de TB podría compensar en 8% la disminución proyectada (40%), pero si se implementaran estrategias contundente para prevenir DM, la incidencia de TB disminuiría 15% adicional a lo proyectado. [55]

A nivel global, si incrementa la prevalencia de DM y no cambia la de desnutrición, el modelo predice un aumento de 3% (intervalo de predicción (IP) de 95% 2-4%), similar a las predicciones en los niveles regionales. Si la prevalencia de DM incrementara 25% (12.5%), la incidencia de TB a nivel global aumentaría 8% (IP 95% 5-11%), desde 4% (2-5%) en la región Africana, hasta 10% (95% IP 6-15%) en la región Pacífico-Occidental. Si se mitigaran los efectos de la DM mediante mejora en el control de la glucosa y quimioprofilaxis en personas con TB latente, el modelo predice una disminución de 5 (IP95% 9-21%) adicional a la proyección basal a nivel global, desde 17% (IP95% 10-23%) en las regiones de las Américas y Mediterráneo-Oriental, hasta 10% (IP95% 6-14%) en la región de África.[55]

Hasta donde sabemos, no se cuenta con literatura que reporte modelación matemática en la asociación TB, DM y resultado de tratamiento antituberculosis que permitan estimar el efecto de la DM sobre la TB, considerando variables cambiantes a lo largo del tiempo.. Los análisis reportados sobre el tema han utilizado la estimación de fracción atribuible poblacional, regresiones logísticas, modelos de supervivencia, proyecciones y tendencias, pero no modelos matemáticos complejos como los modelos estructurales marginales.

El presente estudio pretende aportar evidencia sobre el peso neto de la DM sobre la muerte en pacientes con TB pulmonar, en el que se consideren variables que cambian con el tiempo. Tales variables serían tener diagnóstico de TB pulmonar, resultado de tratamiento antituberculosis y niveles de glucosa.

III. Justificación

La factibilidad y relevancia de este estudio recae sobre el hecho de que se cuenta con una base de datos, producto de más de quince años de seguimiento de una cohorte de pacientes con TB. La cohorte contiene datos sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, farmacorresistencia, de resultado de tratamiento, biología molecular y seguimiento después de terminado el tratamiento (en el cual se recaba información sobre el estado de salud y vital de los pacientes). También se cuenta con algunos datos sobre DM, como tiempo de diagnóstico, mediciones de glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c).

El enfoque de los estudios que han evaluado la asociación entre TB y DM, así como su efecto sobre las consecuencias clínicas de los pacientes, no permite evaluar variables confusoras que varían a lo largo del tiempo o que pueden estar afectadas por tratamientos previos. Con la realización de este estudio se pretende evaluar el efecto neto de la DM sobre el fracaso, la recaída y la muerte de pacientes que cursaron con TB.

Los modelos matemáticos que se utilizarán son los Modelos Estructurales Marginales (MEM) (*Marginal Structural Models*). Utilizaremos estos modelos porque con los modelos tradicionales, si se cuenta con variables afectadas por el tiempo y que pueden ser al mismo tiempo confusoras e intermediarias, la incidencia relativa estimada puede no tener una interpretación causal válida, ya que los confusores están afectados por la DM, por lo que su inclusión en el modelo sesga los resultados. [56, 57]

Las estimaciones de los MEM tienen una mejor aproximación a la causalidad que los métodos tradicionales cuando se quiere investigar una exposición y confusores cambiantes en el tiempo, como el diagnóstico de TB, dado que una persona puede tener diagnóstico de TB, en otro momento no y después volver a ser diagnosticado con TB. Los MEM son más factibles de utilizar, ya que su aplicación solo requiere la ponderación de modelos tradicionales. [56]

La importancia de este proyecto reside en que no existen estudios de cohorte que hagan un seguimiento activo de los pacientes con TB después de haber concluido el tratamiento. Por lo que los resultados de la mayoría de estudios de cohorte de pacientes con TB tienen sesgo de participación ya que sólo se consideran los pacientes que acuden a los servicios de salud como casos nuevos o de recaída y excluyen la información de los pacientes que no son captados por los programas nacionales de TB, y los eventos que ocurren posterior terminado el tratamiento. Si bien este estudio también puede tener cierto nivel de sesgo, este sería mínimo en comparación con los que se basan en registros de bases nacionales.

La aportación de este estudio será la evidencia para la mejor comprensión de la contribución de la DM sobre la TB y así contribuir a la evidencia científica que clarifique esta asociación. Esta evidencia aportaría información para la elaboración de políticas sobre el tratamiento y control de la TB y la DM.

IV. Planteamiento del problema

En comparación con personas sin DM, las personas con DM tienen 3 veces más riesgo de desarrollar TB activa y cuando la desarrollan, el tiempo de conversión en los resultados de BAAR es mayor, tienen 69% más posibilidad de fracasar o fallecer durante tratamiento, tienen 3.8 veces más probabilidad de recaer y 2 veces más riesgo de ser MDR-TB.

Recientemente la OMS ha reconocido a la comorbilidad TB/DM como un problema que afecta a las poblaciones, principalmente en países de bajos y medianos ingresos. Ante la falta de evidencia suficiente para hacer recomendaciones, ha emitido recomendaciones provisionales que consisten en el trabajo colaborativo entre los programas de TB y DM existentes y en la detección bidireccional de pacientes con TB y DM, es decir, el tamizaje de DM en personas con TB y el tamizaje de TB en personas con DM.[58]

En una reunión de expertos internacionales sobre el tema, se identificaron diez preguntas de investigación pendientes por ayudar a mejorar el control de la TB y la DM. Una de las cuatro preguntas consideradas como de alta prioridad es ¿cómo evaluar el impacto de la DM y la hiperglicemia en personas sin DM sobre el resultado de tratamiento y la muerte de los pacientes con TB? [59] De manera que se requieren estimaciones con mayor validez que consideren aquellas variables cuyos cambios en el tiempo pueden tener un impacto en el desenlace de interés. En este sentido, se propone evaluar el efecto neto de la DM2 sobre la mortalidad en pacientes que cursaron con TB pulmonar, con mediciones más válidas considerando aquellas variables cuyos cambios en el tiempo (como diagnóstico de TB pulmonar, resultado de tratamiento antituberculosis y mediciones de glucosa sérica) pueden tener un impacto sobre la variable resultado. Contar con mediciones más válidas permitirá tener estimaciones más precisas sobre el efecto de la DM2 sobre la mortalidad en pacientes que cursaron con TB pulmonar, permitiendo contar con evidencia científica que contribuya a la planeación de políticas para mejorar el control de la TB y la DM.

V. Objetivos

Objetivo general

Evaluar el efecto neto de la DM2 sobre las consecuencias clínicas de pacientes que cursaron con TB pulmonar.

Objetivos específicos

En pacientes con TB pulmonar,

1. Evaluar el efecto neto de la DM2 sobre la muerte de los pacientes.
2. Evaluar el efecto neto de la DM2 en el fracaso al tratamiento antituberculosis.
3. Evaluar el efecto neto de la DM2 en la recaída por TB.

VI. Marco teórico

Los determinantes de la TB están relacionados con programas de control, diagnósticos, tratamiento, pero también con determinantes sociales que inciden en la TB. De acuerdo con una adecuación del marco de determinantes sociales propuesto por la OMS, los casos de TB se concentran en los grupos de personas en pobreza, nivel socioeconómico bajo y grupos étnicos minoritarios. Los determinantes económicos que se relacionan con la incidencia de TB son el índice de desarrollo humano, acceso a agua potable y mortalidad infantil. [60]

Numerosos estudios han reportado la alta prevalencia de la TB en la comparación entre pacientes con DM y sin DM. Teniendo en cuenta el alto porcentaje estimado a nivel global (46%) de casos no diagnosticados de DM y el bajo apego al tratamiento de aquellos pacientes con DM confirmada (20% a 30%), es más probable la condición de descontrol metabólico que influye directamente en la aparición de diversas complicaciones en estos pacientes. Las alteraciones inmunes presentes en los pacientes con DM, sobre todo en los mal controlados, predisponen a una susceptibilidad mayor y a una forma más grave de la TB. De esta forma, se ha reportado que la presencia de DM repercute en la TB tanto en la progresión acelerada de la enfermedad como en la TB secundaria o de reactivación y el mal pronóstico (Figura 1).

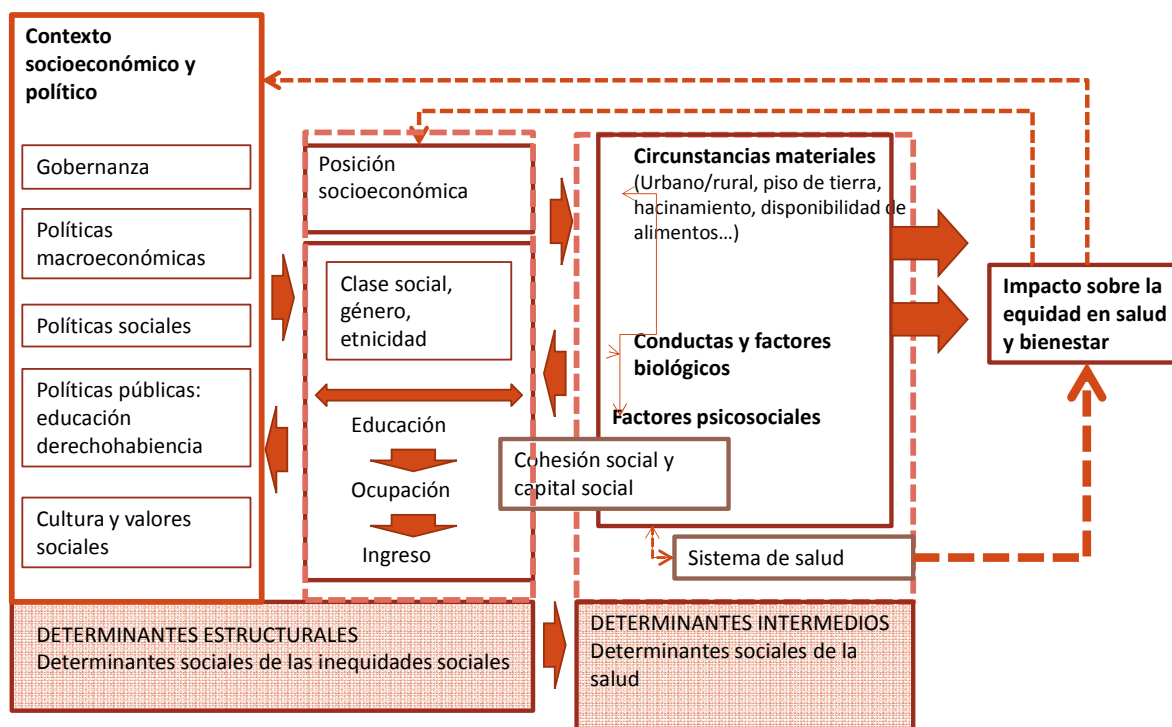


Figura 1. Determinantes sociales involucrados en el desarrollo de tuberculosis pulmonar activa. Diagrama modificado de: WHO. A conceptual Framework for Action on the Social Determinants of Health. Social Determinants of Health Discussion Paper 2. Geneva, 2010.

En pacientes con TB, mayor tiempo de sobrevida se asoció con medicación inmunosupresiva y diagnóstico previo de DM. Una menor sobrevida se asoció a alcoholismo, tabaquismo y haber nacido o residir en países de alta endemicidad de TB. Ninguna de estas asociaciones fue estadísticamente significativa y los autores no proponen una posible explicación.[61]

En pacientes diagnosticados con TB pulmonar en un hospital de referencia de Irán, la muerte durante tratamiento se asoció de manera poco precisa con tener diagnóstico previo de DM (Razón de momios ajustada (RMa) 9.7, IC95% 2.9-32.0). También se asoció tener anemia, fumar, historia de tratamiento de TB, consumidores de drogas.[62]

En el cuadro 1 se describe los estudios publicados en revistas arbitradas, que reportan resultados sobre la asociación de TB/DM en el resultado de tratamiento antituberculosis.

Cuadro 1. Estudios sobre la asociación de DM sobre la TB en el resultado de tratamiento antituberculosis.

Referencia	Diseño de estudio	Sitio de estudio	Edad	Año de estudio	Población		Primer o tuvieron TB o DM	Método diagnóstico		Tiempo de seguimiento	Objetivo	Probabilidad para resultado de tratamiento	Comentarios
					Con DM	Sin DM		TB	DM				
Restrepo BI (2008).	Cohorte retrospectiva	Texas, EUA		1996-2002	Se estudiaron 469 pacientes de los cuales 152 (32.4%) tuvieron DM			Cultivo en medio sólido (LJ) o medio líquido (Mgit)	Auto-reporte	2 meses	Investigar si los pacientes con DM/TB tardan más tiempo en eliminar las bacterias de su expectoración durante la fase inicial de tratamiento en comparación con los pacientes sin DM	Los pacientes con DM tardaron más tiempo en eliminar las bacterias de su expectoración (42 vs 37 días, $p=0.03$). En el modelo de Cox, la asociación entre el tiempo a la conversión y el estatus de diabetes tuvo un HR de 0.75 (IC95% 0.59, 0.96) ajustando por sexo y edad.	La principal limitante del estudio es su diseño retrospectivo, en el cual la clasificación de DM se basó en el auto-reporte. Asimismo existieron datos faltantes en el seguimiento y hubiera sido más informativo tener muestras de expectoración más frecuentes.

Kang YA, et al. (2013).	Estudio de cohorte prospectivo reclutando pacientes en hospitales	Corea del Sur		Los pacientes se reclutaron entre 2000 a 2002	1407 pacientes con TBMDR, de los cuales 239 (17%) tuvieron DM			Baciloscoopia y cultivo en medio de Ogawa. Pruebas de susceptibilidad por el método de proporciones	Diagnóstico previo de DM, ingesta de medicamentos hipoglucemiantes	8 a 11 años	Investigar el efecto de la DM en el resultado de tratamiento y en la supervivencia a largo plazo en pacientes con TBMDR.	Los pacientes con TBMDR y DM tuvieron menor probabilidad de curación (36.0 vs. 47.2%, $p = 0.002$; RM 0.51, IC95% 0.26–0.99], ajustando por edad, índice de masa corporal, tratamiento previo con drogas de segunda línea, más de 2 tratamientos previos, enfermedad avanzada, tratamiento quirúrgico, TBMDR, número de medicamentos antituberculosis utilizados previamente y número de medicamentos con efectividad potencial contra tuberculosis. Asimismo los pacientes con TBMDR y DM tuvieron supervivencias más cortas (102 vs. 114 meses, $p =$	El estudio tuvo varias limitantes: 1) el diagnóstico de DM se basó en los expedientes clínicos y no se contó con información sobre control glucémico o complicaciones; 2) no se pudo determinar la causa de la muerte; 3) no se contó con información sobre si ocurrieron casos adicionales de DM durante el seguimiento
--------------------------------	---	---------------	--	---	---	--	--	---	--	-------------	--	--	--

												0.001). La DM estuvo asociada a menor sobrevida (HR 1.59, IC95% 1.01–2.50) ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal, tratamiento previo con drogas de segunda línea, más de dos tratamiento previos, enfermedad avanzada, baciloscopía positiva al inicio del tratamiento, TBXDR, numero de medicamentos antituberculosis utilizados previamente y número de medicamentos con efectividad potencial contra tuberculosis. No se observaron diferencias para la tasa de conversión de expectoración o recaídas.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Dooley KE, et al. (2009).	Estudio de cohorte retrospectivo	Maryland, EUA		2004-2005	De 297 pacientes con TB, 42 (14%) tuvieron DM			Confirma da mediante cultivo	Se consideró con DM a los pacientes que tuvieron diagnóstico basal como con DM, ingerían medicamentos hipoglucemiantes o tuvieron una medición de glucosa casual más alta de 200 consignada en su expediente clínico	Durante el tratamiento	Determinar el impacto de la DM sobre los resultados de la TB	Los pacientes con DM tuvieron 2.0 veces (IC95% 0.74-5.2, p=0.18) mayor probabilidad de fallecer que los pacientes sin DM. Al ajustar por VIH, peso, edad, nacimiento fuera de los EUA, la probabilidad de fallecer fue 6.5 (IC95% 1.1-38.0, p=0.039) en pacientes con DM. En los pacientes con TB pulmonar el tiempo a la conversión del cultivo de expectoración fue más prolongado en pacientes con DM (mediana 49 vs 39 días, p=0.09. Las proporciones de conversión a los 2 meses fueron similares (70% vs 69%). El fracaso ocurrió en 4.1% de los pacientes con DM vs 6.7% en los sin DM	La DM constituyó un factor de riesgo para fallecer y se observó tendencia a que mayor tiempo a la conversión aunque la proporción de conversión a los 2 meses fue similar. Las limitaciones incluyen que no se evaluó el control de la DM; no se recolectaron las muestras de expectoración de manera sistemática, hubieron 44 pacientes en quienes no se investigó el estatus de infección por VIH, no se investigaron las recaídas, finalmente el número de pacientes es pequeño.
----------------------------------	----------------------------------	---------------	--	-----------	---	--	--	------------------------------	--	------------------------	--	---	---

												(p=0.51). No se observaron diferencias en resistencia antimicrobiana para los pacientes con y sin DM (14.3% vs 15.3%, p=0.87)	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Magee MJ, et al. (2013).		Perú	Adultos (mayores de 15 años)	junio 2005-mayo 2008	DE 1671 pacientes, 186 (11%) tuvieron DM De ellos en 149 (80.1%) tuvieron pruebas de susceptibilidad antimicrobiana) ; 45 fueron resistentes a alguna droga y de ellos 29 fueron MDR.			Bacilosco- pía de expectoración	Se incluyeron pacientes con diagnóstico de DM en sus expedientes médicos. El diagnóstico fue confirmado mediante glucosa en ayunas, prueba de tolerancia, glucosa casual, hemoglobina glucosilada o tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales. Glucosa en suero mediante método colorimétrico.	Tiempo de tratamiento	En pacientes con TBDM determinar la asociación entre el manejo clínico y la resistencia y resultado de tratamiento	En los pacientes con antecedentes de tratamiento previo, 27.9% de los TB/DM y 26.1% de los sin DM tuvieron MDRTB. En los pacientes con DM, en la medición basal se encontró que en los que tenían cualquier tipo de resistencia, tenían en mayor proporción algún contacto domiciliario diagnosticado con TB (13.3% vs 3.9%) y mayor probabilidad de tratamiento previo (31.1% vs 17.3%). No se encontró asociación entre las características de la diabetes y la resistencia antimicrobiana. De 136 pacientes con TBD/M con información sobre resultado de tratamiento	El estudio seleccionó a pacientes con mayor riesgo de MDRTB lo cual pudiera explicar la no asociación entre DM y MDR. Es decir, que en esta población fueron más prevalentes otros factores más fuertes que la diabetes. La principal fortaleza del estudio es que se documentó que los pacientes con mejor control y los que tenían un manejo más frecuente tuvieron menor tiempo a la conversión.
--------------------------	--	------	------------------------------	----------------------	---	--	--	---------------------------------------	---	-----------------------	--	---	---

									Glucosa capilar durante el seguimiento del tratamiento			107 (78.7%) tuvieron resultado favorable, el manejo activo de la DM se asoció con un resultado favorable. La proporción de los que recibieron cualquier tratamiento medicamentoso para su DM fue más alta entre los que tuvieron resultado favorable (75.5% vs 58.6%, $p=0.07$). El riesgo relativo a la conversión entre los que tuvieron diabetes controlada fue 2.2 (IC95% 1.1, 4.1) veces la tasa de conversión en los pacientes TBDM no controlada; y 1.8 (IC95% 0.9, 4.1) veces en los que tuvieron más contactos con los servicios de salud para el control de su	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

												DM.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----	--

Baker, M.A., et al. (2011).	Revisión sistemática y meta-análisis	Indonesia, Italia, Tailandia, India, Estados Unidos, España, Taiwán, México, Turquía, Japón, Irán, Rusia, Tunisia, República del Congo, Arabia Saudita, India, China	Enero 10 de 1980 a 31 de diciembre de 2010	2956	1717 1	No definido	No definido	Reportes médicos, 2 mediciones de glucosa en ayuno >126 mg/dL, glucosa en ayuno, glucosa casual >200 mg/dL, auto-reporte, glucosa en ayunas >140 mg/dL, tratamiento con medicamentos para diabetes	No descrito	Clarificar y cuantificar la asociación entre Dm y resultado de tratamiento de TB.	Pacientes con DM en comparación con pacientes sin DM: Fracasar o morir: RR resumen 1.69 (IC95% 1.36, 2.12), e I^2 de heterogeneidad = 19% (0, 58) Muerte: RR resumen 1.89 (1.52, 2.36), I^2 de heterogeneidad = 46% (12, 67); Análisis de efectos aleatorios. Muerte: OR resumen 4.95 (2.69, 9.10), I^2 de heterogeneidad = 0% (0, 85); Análisis de efectos aleatorios. Recaída (<i>relapse</i> o recaída posterior a cura o término de tratamiento de TB): RR resumen 3.89
-----------------------------	--------------------------------------	--	--	------	-----------	-------------	-------------	--	-------------	---	---

Cavanaugh, J., et al. (2015).	Prospectivo	Kiribati	Mayores de 18 años	2010 a 2012	De 275 pacientes con TB, 101 (37%) tuvieron DM			Baciloscopia de expectoración o radiografía, o sospecha clínica	Diagnóstico previo, ingesta de medicamentos hipoglucemiantes y en los que no tuvieron alguno de estos antecedentes, valores de hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$		Determinar la asociación entre la DM y las manifestaciones clínicas y resultado de tratamiento en pacientes con Tb	Los pacientes con DM tuvieron mayor probabilidad de tener baciloscopia positiva (RR 1.3; IC95% 1.03–1.62). La probabilidad de resultados desfavorables fue similar en ambos grupos (RR 1.1; IC95% 0.5–2.7)	El estudio tuvo varias limitaciones entre las que se incluyen el que no fue diseñado originalmente para determinar la asociación entre DM y el resultado de tratamiento para la TB, no se realizaron cultivos; se excluyeron pacientes que vivían en las islas más lejanas; el número de pacientes estudiados fue bajo; el tiempo para realizar la investigación de hemoglobina glucosilada no fue el mismo en todos los pacientes.
-------------------------------	-------------	----------	--------------------	-------------	--	--	--	---	---	--	--	--	---

Faurholt-Jepsen D, et al. (2012).	Cohorte anidada en un estudio nutricional	Mwanza, Tanzania		2006 a 2008	De 1205 pacientes con TB, 197 (16.3%) tuvieron DM.			Bacilosco-pía en expectoración y cultivo en Lowenstein. En pacientes con cultivo negativo, el diagnóstico se basó en sospecha clínica	Glucosa capilar en ayunas. En los sujetos con resultados anormales (los cuales se expandieron por la posibilidad de hiperglucemia por estrés a 5.1 a 6.0 (de 5.6 a 6.0) mmol/L) se practicó prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas. El diagnóstico de DM se basó en la glucosa en ayunas >7.0 mmol/L o	5 meses	Investigar el papel de la DM en cambios en la antropometría, fuerza (<i>grip strength</i>) y parámetros clínicos	Los pacientes con TBDM tuvieron menor ganancia de peso a los dos y a los cinco meses. Asimismo, la ganancia en niveles de hemoglobina fue menor en pacientes con TBDM a los dos y 6 meses de tratamiento. No se observó diferencia de acuerdo al estatus de DM para la fuerza.	Podría suponerse que el efecto observado hubiera correspondido a un efecto causal revertido, es decir aquellos cuya recuperación fue más lenta hubieran tenido TB más grave y por lo tanto hiperglicemia por estrés (no por diabetes) lo cual hubiera causa clasificación errónea como DM en estos pacientes. Sin embargo esto es poco probable ya que no hubo diferencias en la respuesta de fase aguda en DM y no DM, lo cual indicó que ambos grupos tuvieron similar gravedad en
-----------------------------------	---	------------------	--	-------------	--	--	--	---	---	---------	--	--	--

									prueba de tolerancia a >11.0 mmol/L. Los pacientes con diagnóstico previo de DM solamente se consideraron como tales si los resultados anormales se reprodujeron en el presente estudio.				la TB y por lo tanto las diferencias observadas no estuvieron confundidas por la respuesta de fase aguda.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Nandakumar KV, et al. (2013).	Estudio de cohorte retrospectivo que involucró los registros que se realizan rutinariamente y se mantienen en el Programa de Control de TB	Malappuram Distrito, Kerala, India	Mayores de 14 años	Abril 2010 a septiembre 2011	3116 casos de TB de los cuales 2794 tuvieron DM. De ellos en 340 (36%) se conoció el estatus de control. De ellos 103 tuvieron buen control (representando 15% del total de pacientes con DM)		Previo o simultáneo		Auto-reporte de diabetes, ingesta de medicamentos contra la diabetes o glucosa en sangre en ayunos > 126 mg o > 200 mg para glucosa causal. Se definieron como con control conocido de DM a quienes tuvieron por los menos 3 valores de glucosa durante tratamiento, con un mes de separación y al menos	Durante el tratamiento	Evaluar en condiciones programáticas la integridad del reporte del diagnóstico de DM en pacientes con TB y los resultados de tratamiento (desagregados por control glucémico) y compararlos con los de los pacientes sin DM	El estatus de DM no se asoció con conversión de la expectoración; se asoció con resultado desfavorable (fracaso, muerte o abandono) solamente en análisis crudo (RM 1.25, IC95% 1.02-1.53). El estatus de DM desconocido se asoció con resultado desfavorable (RM 1.34, IC95% 1.05-1.70). El estado de control de DM desconocido se asoció con resultado desfavorable solamente en el análisis crudo (RM 2.14, IC95% 1.11-4.13).	No se documentó la asociación adversa entre DM o control de la DM durante el tratamiento y resultado de tratamiento. Muy posiblemente esto se debió a que las condiciones programáticas del estudio tuvieron limitaciones. La proporción de pacientes en los que no se tuvo información sobre el control de la DM fue bajo.
-------------------------------	--	------------------------------------	--------------------	------------------------------	---	--	---------------------	--	--	------------------------	---	--	---

									una prueba durante la fase de sostén del tratamiento. Quienes tuvieron valores normales (100 mg para glucosa en ayunas y 140 mg para glucosa casual) se consideraron "bajo control".				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Honggang C, et al. (2015).	Prospectivo	Beijing	Adultos	2010 a 2011	1126 pacientes con TBP de los cuales 82 (16.2%) tuvieron DM		164 tuvieron diagnóstico de DM antes del diagnóstico de TB y 18 después de la confirmación de la TB	Baciloscopia positiva, cultivo y susceptibilidad antimicrobiana en los casos retratados	Pacientes con historia de DM por registro hospitalario, en los que no tenían este antecedente y que tuvieron glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dl, se les realizó prueba de tolerancia a la glucosa considerando los resultados a dos horas de glucosa plasmática igual o por arriba de 200 mg/dl	Durante el tratamiento	Investigar el impacto de la DM en la presentación clínica y resultado de tratamiento en TB pulmonar en China	Los pacientes con DM tuvieron mayor probabilidad de tener baciloscopia positiva (RM 2.53, IC95% 1.77–3.60); cavernas (RM 2.25, IC95% 1.54–3.27); y más sintomatología (RM 1.77, IC95% 1.17–2.69) Mortalidad no relacionada con TB (RM 5.58, 2.18–14.27, $p<0.001$); y fracaso al tratamiento (RM 6.69, IC95% 2.01–22.20, $p=0.002$).	Limitantes: No se clasificó a la DM, no se seleccionaron a los pacientes que se trataron en el hospital, el impacto solamente se evaluó en pacientes que se diagnosticaron con TB, excluyéndose a pacientes que pudieron haber fallecido antes del diagnóstico
----------------------------	-------------	---------	---------	-------------	---	--	---	---	--	------------------------	--	--	--

Reis-Santos B, et al. (2014).	Análisis retrospectivo de la base de datos nacional de pacientes con TB	Brasil		2001-2011	De 990,014 casos con TB ocurrieron 36,920 casos de DM, de los cuales se estudiaron 24,401		El diagnóstico de DM es autorreferido (por lo que se supone que corresponde a diagnóstico de DM previo al de TB)	Los pacientes se diagnosticaron de acuerdo a las normas brasileñas que no incluyen cultivo al inicio	Auto-reporte	Los pacientes se siguieron del inicio de tratamiento al final de tratamiento	Evaluar los factores socio-demográficos y clínicos que pueden influenciar los resultados de tratamiento en pacientes con TB/DM en la base de datos brasileña de 2001 a 2011. Mediante regresión polinómica logística se analizaron las variables asociadas con los diferentes resultados de tratamiento (cura como referencia)	Características asociadas a cada resultado de tratamiento: Para fracaso; edad más joven, alcoholismo y VIH/Sida, baciloscopía positiva en el seguimiento, fracaso previo y tipo de tratamiento desconocido. Para muerte: edad más avanzada, institucionalización en un albergue, alcoholismo, VIH/Sida, TB pulmonar y extra pulmonar, tipo de tratamiento desconocido. El desarrollo de MDR se relacionó con recaída, fracaso previo y transferencia de otro centro de tratamiento	La tasa de incidencia de casos de TB disminuyó ligeramente, la proporción de diabetes se incrementó de 380/100,000 hab. a 6,150/100,000 hab.
--------------------------------------	--	--------	--	-----------	---	--	--	--	--------------	--	--	--	--

Wang CS et al, (2009).	Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con TBP	Taiwán		2003-2006	74 pacientes con DM y TB	143 pacientes con TB sin DM		Bacilosco- pía mediante método de ZN y cultivo en medio de LJ y agar selectivo Middlebr- ook 7H11	No especific- ado. La informaci- ón se tomó de expedien- tes clínicos	Durant e tratami- ento	investigar si la DM II modifica las manifestaci- ones y resultado de tratamiento de la TBP	Los pacientes tuvieron mayor frecuencia de fiebre (OR 2.2, 95% CI 1.23– 4.01); hemoptisis (OR 2.6, IC95% 1.23–5.29); lesiones radiológicas en lóbulos inferiores (OR 2.04, IC95% 1.02–4.04); consolidación radiológica (OR 2.23, 95%CI 1.04–4.79), cavernas (RM 1.91, IC95% 1.07–3.41); mortalidad (OR 2.56, IC95% 1.08–6.03). Mediante análisis de regresión logística los pacientes con DM II tuvieron mayor probabilidad de resultados desfavorables (fracaso, muerte, abandono o traslado) (RM 5.5, IC95% 2.27–13.45), ajustando por	Limitaciones: Se excluyeron 21 pacientes debido a que no se contó con radiografía de tórax, datos bacteriológico- s o historia de DM.
------------------------	---	--------	--	-----------	--------------------------	-----------------------------	--	---	---	---------------------------------	---	---	--

												edad, sexo y daño radiológico extenso. Asimismo los pacientes con DM 2 tuvieron mayor probabilidad de fallecer estando su causa de muerte relacionada con la TB (OR 7.6, IC95% 1.97, 29.08) ajustando por edad y sexo.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Syed Suleiman SA (2012).	Cohorte prospectiva de pacientes reclutados en hospitales	Malasia		2005 y 2008	200 pacientes con TB/DM; 200 pacientes con DM	200 pacientes con TB sin DM	La DM antecedió a la TB en promedio 4 años	Laboratorio, radiología, biopsia, sospecha clínica	No se especifica	2 años	Investigar los factores de riesgo para TB y el impacto de la DM en el resultado de tratamiento	La probabilidad de baciloscopía positiva fue más alta en pacientes con TB/DM (74% vs 51%). La mortalidad en pacientes con DM/TB fue más alta que en pacientes con TB y pacientes con DM (7.5%, 1%, 2%, respectivamente)	
---------------------------------	--	---------	--	-------------	---	-----------------------------	--	--	------------------	--------	--	---	--

Alavi-Naini, R., et al. (2013).	Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados	Irán	Mayores de 18 años	2002 a 2011	715 pacientes con TB de los cuales 108 (15.10 %) con DM		No definido	Bacilosco-pía o cultivo, de expectoración o radiología, o sospecha clínica o indicación de tratamiento antituberculosis por especialista	Resultado igual o mayor a 126 mg/dl en dos muestras de sangre venosa en ayunas	No descrito	Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con TB	De los 715 pacientes, 75 (10.4%) fallecieron. Los pacientes con DM tuvieron mayor riesgo de fallecer (RMA: 9.7, IC95%: 2.9, 32.0), ajustando por anemia, bacilosco-pía positiva, tabaquismo, hepatitis por medicamentos, uso de drogas e historia previa de TB	
---------------------------------	---	------	--------------------	-------------	---	--	-------------	--	--	-------------	---	--	--

Mi F, et al. (2013).	Estudio de cohorte retrospectivo que involucró los registros que se realizan rutinariamente y se mantienen en el Programa de Control de TB Revisado	Guangzhou, China		Septiembre 2011 a junio 2012	1589 pacientes con TB de los cuales 189 (12%) tuvieron DM		Previo o simultáneo	Los pacientes se diagnosticaron de acuerdo a las normas chinas mediante baciloscopia de expectación. En casos sospechosos con baciloscopia negativa, el diagnóstico se pasa en radiografía de tórax, PPD y manifestaciones clínicas.	Diagnóstico de acuerdo a normativa china que se basa en glucosa en ayunas. El tamizaje se base en auto-reporte y en aquellos que no conocen su estatus, glucosa en ayunas. El diagnóstico se basa en dos mediciones anormales ($\geq 126\text{mg/dl}$)	Durante el tratamiento	Evaluar la asociación entre DM y el patrón de enfermedad, la conversión de la baciloscopia a los dos meses y los resultados de tratamiento en pacientes con TB	Los pacientes con DM (nuevos, baciloscopia positiva) tuvieron mayor proporción de expectoración positiva a los dos meses (21.7% versus 5.6%, 3.85 (IC95% 2.24-6.63), perderse al seguimiento (5.2% versus 1.7%) 3.23, 1.08-9.63); y fracasar (10.3% versus 2.3%, (4.46 (IC95%1.96-10.18) comparados con pacientes sin DM. No se encontró asociación entre resultados desfavorables y el control de la DM medido a través de glucosa en ayuno a los 2 y 6 meses.	
----------------------	---	------------------	--	------------------------------	---	--	---------------------	--	--	------------------------	--	---	--

Gizaw M, et al. (2015).	Estudio retrospectivo basado en expedientes clínicos	Addis Ababa, Etiopia		2010 a 2013	De 8048 pacientes, 523 (6.5%) tuvieron DM. De los 418 en los que se contó con expediente clínico, 19 (5%) tuvieron TB				Pacientes que se conocían previamente como DM o que fueron diagnosticados durante el ingreso		Documentar las indicaciones para el ingreso, complicaciones y resultados de tratamiento en pacientes con DM	5% de los ingresos correspondieron a TB	
--------------------------------	---	----------------------	--	-------------	---	--	--	--	--	--	---	---	--

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes; VIH, Virus de inmunodeficiencia humana; Sida, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; RM, Razón de momios; RMa, Razón de momios ajustada; RR, Riesgo relativo; HR, Hazard ratio; IC95%, Intervalo de confianza de 95%.

VII. Metodología

El diseño del estudio será una cohorte de base poblacional de pacientes con TB pulmonar. La cohorte inició en 1995 con cinco municipios principalmnte rurales en la Jurisdicción sanitaria No. VII, en Orizaba, Veracruz y en 2000 se incluyeron otros siete municipios principalmente urbanos (Figura 2). Para este estudio se considerarán todos los casos de TB incluidos desde marzo de 1995 hasta abril de 2014.

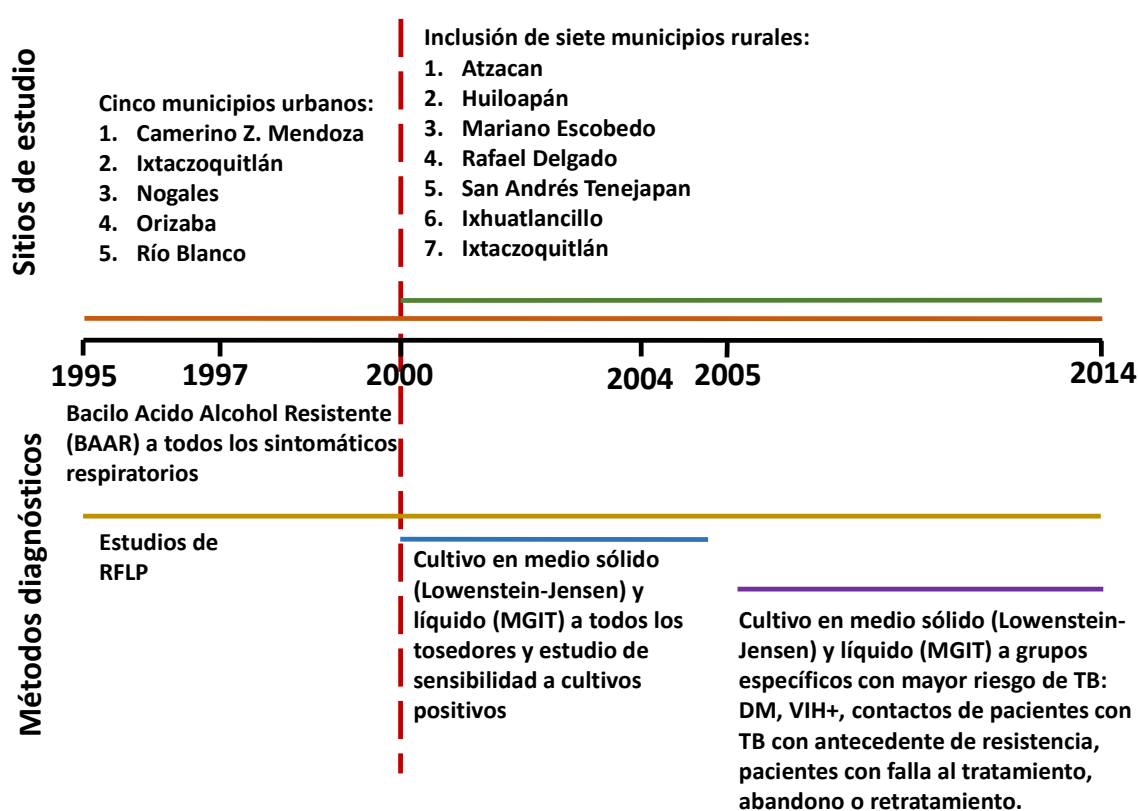


Figura 2. Pruebas para TB de acuerdo a las etapas de la cohorte de estudio. Jurisdicción Sanitaria No. VII, Orizaba, Veracruz, 1995-2014.

Sitio de estudio

La cohorte se ha conducido en Centros de Salud del municipio de Orizaba, Veracruz. Como parte de la cohorte de estudio se han realizado estudios epidemiológicos, microbiológicos, clínicos y sociales sobre la TB pulmonar.

El sistema local de salud está comprendido por 22 centros de salud, 3 hospitales generales, 10 clínicas privadas, 114 médicos privados, y 54 comités de salud comunitaria que llevan a cabo ampliamente las prácticas recomendadas para el control de la TB en México. Nuestro personal está ubicado en los centros de salud locales, y están conformados por médicos generales, epidemiólogos, enfermeras, promotores de salud, y trabajadoras sociales. El sistema ha establecido la vigilancia de estos centros para la captación de pacientes con TB en estrecha colaboración con el programa local de control de la TB. Las actividades son monitoreadas por supervisores capacitados y contratado exprofeso para asegurar la coordinación de actividades. Además, trabajamos estrechamente con las autoridades sanitarias locales, regionales, y estatales que están involucradas en una variedad de funciones consultivas.

Población de estudio

Criterios de inclusión

- 1) Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- 2) Residentes del área de estudio.
- 3) Diagnóstico de TB pulmonar por BAAR o cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*.
- 4) Haber firmado Carta de Consentimiento Informado.

Criterios de exclusión

- 1) Casos de tuberculosis sólo extrapulmonar.
- 2) Pacientes sin información sobre diagnóstico de DM.

Tamaño de muestra y poder estadístico

Estimamos el *Hazard ratio* detectable que tendremos con 602 pacientes con TB pulmonar sin DM tipo 2 y 301 pacientes con TB pulmonar con DM tipo 2. Para fracaso al tratamiento antituberculosis, considerando un intervalo de 30 días, un seguimiento posterior al reclutamiento de 150 días, tiempo de sobrevida del tratamiento en el control del tratamiento de 180 días, podremos detectar un Hazard ratio para fracaso de 0.135 en los pacientes con TB pulmonar sin DM tipo 2 en relación a los pacientes con TB pulmonar con DM tipo 2, con un poder de 0.80 y un alfa de 0.05 (Cuadro 2).

Para recaída de TB pulmonar, considerando un intervalo de 3600 días, un seguimiento posterior al reclutamiento de 1,659 días, tiempo de sobrevida del tratamiento en el control del tratamiento de 180 días, podremos detectar un Hazard ratio para fracaso de 1.26 en los pacientes con TB pulmonar sin DM tipo 2 en relación a los pacientes con TB pulmonar con DM tipo 2, con un poder de 0.80 y un alfa de 0.05 (Cuadro 2).

Para recaída de TB pulmonar, considerando un intervalo de 3600 días, un seguimiento posterior al reclutamiento de 1,800 días, tiempo de sobrevida del tratamiento en el control del tratamiento de 180 días, podremos detectar un Hazard ratio para fracaso de 1.27 en los pacientes con TB pulmonar sin DM tipo 2 en relación a los pacientes con TB pulmonar con DM tipo 2, con un poder de 0.80 y un alfa de 0.05 (Cuadro 2).

Cuadro 2. Estimación de *Hazard ratio* detectable para las variables resultado.

Variable dependiente	<i>Alpha</i>	Poder estadístico	Pacientes sin DM	Pacientes con DM	Mediana de la supervivencia en el control del tratamiento	Estimación del intervalo entre el inicio de síntomas y el reclutamiento	Tiempo adicional de seguimiento después del reclutamiento	Hazard ratio detectable
Fracaso al tratamiento o antituberculosis	0.05	80.0%	602	301	180	30	150	1.35
Recaída de TB	0.05	80.0%	602	301	1659	3600	1659	1.26
Muerte durante tratamiento o antituberculosis	0.05	80.0%	602	301	1800	36000	1800	1.27

Evaluación clínica

Aplicamos un cuestionario validado que explora información sociodemográfica, epidemiológica y clínica a los pacientes con TB pulmonar reclutados. A los pacientes diabéticos se les aplicó un cuestionario sobre las complicaciones de la DM. Llevaremos a cabo un examen físico que incluye medidas antropométricas. Se tomará una radiografía anteroposterior de tórax. Las placas serán interpretadas por un radiólogo del INER quien llenará un formato que establece la presencia/ausencia y gradiente estandarizado de hallazgos significativos, por ejemplo: fibrosis, derrame pleural, cavitaciones 1+- 4+ pulmón izquierdo, pulmón derecho, etc.).

Pruebas de TB

En aquellos pacientes con tos continua, después de las tres muestras de esputo negativas en baciloscopía, se realizó cultivo tanto en medio líquido (MGIT) como en medio sólido (LJ). Estos procedimientos serán llevados a cabo con las debidas precauciones conforme al CDC y organizaciones internacionales, en el Hospital de Río Blanco, donde actualmente tiene un laboratorio con una campana de bioseguridad BSC-II. [63]

Mediciones metabólicas

Se realizaron mediciones casuales de glucosa en suero que estuvo congelado. Las determinaciones se hicieron en el INCMNSZ en el equipo Synchron CX5 Delta (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Cuando se realizaron mediciones capilares casuales en los consultorios, se utilizaron dextrostix®.

Anticuerpos anti-VIH

Se evaluó el estado de anticuerpos VIH de cada participante mediante la prueba estandarizada de ELISA (Ortho HIV-1/HIV-2, AB capture ELISA test system). A las personas que resulten doblemente positivas se les practicó ensayo Western Blot (New Lav Blot1, Bio-Rad). Los análisis se llevaron a cabo

en el laboratorio de Microbiología del INCMNSZ. Se tomaron las medidas necesarias para asegurar la privacidad y confidencialidad de la prueba así como la consejería antes y después de la prueba.

Pruebas micobacteriológicas y de genotipificación

Una vez que las muestras de expectoración fueron cultivadas, los tubos LJ y/o MGIT fueron enviados al laboratorio de microbiología clínica del INCMN Salvador Zubirán, en la ciudad de México para pruebas de identificación, susceptibilidad y análisis de genotipo. Este último análisis de aislados de *Micobacterium tuberculosis* será realizado mediante procedimientos estandarizados. Los aislados de *Micobacterium tuberculosis* fueron comparados mediante el análisis del polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) utilizando IS6110 con un análisis asistido por computadora de los patrones (Bioimage AQ-1 analyzer and Molecular Fingerprinting Analyzer, version 2.0). Los aislados con genotipos idénticos IS6110 que tenían cinco o menos bandas hibridizantes fueron sometidos a espoligotipificación de acuerdo a los procedimientos estandarizados.

Antropometría

Se midió peso (kg) y talla (m). La medición se realizó por personal capacitado y estandarizado. Las mediciones se tomaron por duplicado

Definición de principales variables

La variable resultado principal será muerte del paciente que cursó con TB.

Diabetes mellitus tipo 2. Individuos que hayan recibido diagnóstico por un médico, que reciban medicamentos hipoglucemiantes o insulina, cuya glucosa sérica o capilar casual esté por arriba de 200 mg/dl en mediciones casuales de glucosa, o glucosa en ayuno >126 mg/dl.

TB pulmonar activa. Resultado positivo de estudio de BAAR o Confirmación bacteriológica de *Mycobacterium tuberculosis*.

Resultados de tratamiento de TB

Fracaso. Resultado de BAAR o cultivo positivo a los 5 meses de iniciado el tratamiento antituberculosis o después de haberlo terminado.

Cura bacteriológica. Tratamiento terminado con desaparición de signos y síntomas y ≥ 2 resultados negativo de BAAR o cultivo negativo después del quinto mes de iniciado el tratamiento o al final.

Término de tratamiento. Tratamiento terminado sin criterios para ser clasificado como cura bacteriológica o fracaso.

Éxito de tratamiento. Cura bacteriológica o término de tratamiento con desaparición de signos y síntomas.

Muerte durante tratamiento. Muerte por cualquier causa durante tratamiento.

Abandono. Interrupción del tratamiento por ≥ 2 meses consecutivos.

Transferencia. Paciente transferido a otra unidad de salud diferente a la del dx.

Resultados después de terminado el tratamiento

Recurrencia. Episodio subsecuente de TB confirmado por estudio de BAAR o cultivo en un paciente con historia de tratamiento previo.

Recaída. Episodio de TB confirmado por estudio de BAAR o cultivo después de que el paciente terminó tratamiento o curó. Los pacientes que recaen son recurrentes (variable recaída).

Muerte después de tratamiento antituberculosis completado.

Defunciones

Muerte por TB. Muerte atribuidas a TB con base en dos de los siguientes criterios: 1) muerte por TB como causa principal en el certificado de defunción; 2) entrevista con un cuidador o familiar cercano que identifique antes de fallecer, el paciente tuvo dos o más de los síntomas cardinales de TB; 3) resultado de BAAR o cultivo positivo al momento de la defunción.

Muerte por DM. Muerte atribuida a DM con base en alguno de los siguientes criterios: 1) muerte por DM como causa de muerte en el certificado de defunción, o 2) haber referido el diagnóstico de DM dado por un médico y que en el Certificado de defunción se encuentre dentro de las causas de muerte: síndrome nefrótico, nefritis o insuficiencia renal en el certificado de defunción.

Glucosa casual. "... nivel de glucosa capilar o plasmática, a cualquier hora del día, independientemente del periodo transcurrido después de la última ingestión de alimentos", de acuerdo a la NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.

Glucosa en ayuno. Nivel de glucosa sérica en ayuno.

Índice de masa corporal. "... peso corporal en kilogramos, dividido entre la estatura en metros elevada al cuadrado (kg/m^2)", de acuerdo a la NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.

En relación a la DM, también incluiremos las siguientes variables:

Antecedentes familiares de DM. Antecedente de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, DM, dislipidemia en abuelos, padres, tíos o hermanos.

Antecedentes personales de DM. Antecedente de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, DM, dislipidemia, posmenopausia o terapia de reemplazo hormonal

Nivel de presión arterial. Niveles de la presión sistólica y diastólica.

Fecha de diagnóstico de DM. Fecha de diagnóstico de DM por un médico.

Tratamiento no farmacológico. Tratamiento con alimentación saludable, actividad física, y eliminación de hábitos tabáquico y/o alcohólico.

Tratamiento farmacológico para DM. Tratamiento con Glibenclamida, Metformina, Acarbosa y/o Insulina.

Examen de pies. El médico le realiza examen de pies.

Tabaquismo. Consumo de tabaco en los últimos 12 meses. Variable categórica: a) no fumador, b) fumador leve (consumo de 1 a 10 cigarrillos por día) y c) fumador intenso (consumo de más de 10 cigarrillos al día).

Alcoholismo. Consumo de bebidas alcohólicas. Variable categórica: a) no bebedor, b) bebedor leve (consumo de 1 a 10 copas de bebidas alcohólicas al día) y c) bebedor intenso (consumo de más de 10 copas de bebidas alcohólicas a la semana).

Asiste a grupo de ayuda mutua. El paciente asiste a grupo de ayuda mutua.

Plan de análisis

Se realizará un análisis descriptivo de las variables de acuerdo a muerte en pacientes que cursaron con TB. Para identificar diferencias estadísticamente significativas con variables independientes dicotómicas o categóricas, utilizaremos prueba de ji cuadrada; con variables continuas sin distribución normal utilizaremos la prueba Kruskal Wallis.

Realizaremos una aproximación de la carga de la enfermedad de la DM y la TB mediante la estimación del indicador años de vida saludables perdidos (AVISA).

Se ajustará un MEM de Cox, utilizando un modelo de regresión logística ponderada. Este modelo permitirá estimar el efecto total de la enfermedad de la DM sobre las consecuencias clínicas de la TB (fracaso, recaída y mortalidad) entre pacientes adultos (mayores de 18 años de edad) que cursaron con TB pulmonar entre 1995 y 2014.

Los supuestos de la estrategia analítica presente de los MEM son menos restrictivos que los enfoques estándar en la estimación de los efectos de las exposiciones variables en el tiempo. La restricción adicional de los enfoques estándar implica no permitir la retroalimentación entre la exposición que varía con el tiempo y los factores de confusión variables en el tiempo.

Carga de la enfermedad: años de vida saludable perdidos (AVISA)

El análisis de carga de la enfermedad fue propuesto por la OMS. El estudio de carga de la enfermedad es una estimación que combina daños letales prematuros que favorecen problemas de salud y sus consecuencias en incapacidad. Este enfoque permite identificar problemas de salud que inciden en morbilidad, comorbilidad y discapacidad. Para medir la carga de la enfermedad, se utiliza el indicador años de vida saludable perdidos (AVISA), que integra la carga producida

por muerte prematura, duración y secuelas de la enfermedad y discapacidad asociada con los daños.[64] Para estimar los AVISA, sumaremos los Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura (APMP) y los Años Vividos con Discapacidad (AVD).

Estimación de los Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura (APMP)

Para estimar los APMP debidos a TB y a DM (de manera separada) partiremos de los pacientes de la cohorte reclutados entre 1995 y 2014 que fallecieron. De los certificados de estos pacientes, obtendremos información de las causas de defunción (causa inmediata, causa antecedente y causa inicial o fundamental).

En la cohorte de estudio, a los pacientes que han sido diagnosticados con TB pulmonar y que han sido reclutados, con su correspondiente firma de carta de consentimiento informado, se siguen anualmente a partir del término de su tratamiento antituberculosis. Con este seguimiento anual se indaga el estado vital del paciente, si ha tenido un nuevo episodio de TB del que nosotros no tuviéramos conocimiento y si en ese momento tiene sintomatología respiratoria. Si el paciente tenía sintomatología respiratoria en ese momento, se solicitaban tres muestras de esputo para descartar recaída de TB pulmonar. Si el paciente había fallecido, se solicitaba el certificado de defunción a algún familiar o en el Registro civil y se fotocopiaba. Además, previo consentimiento informado firmado, se realizó una entrevista a algún familiar cercano o persona que haya fungido como cuidador durante el último tiempo de vida del participante. Durante la entrevista se recabó información sobre algún nuevo episodio de TB y si el paciente tuvo sintomatología de TB antes de fallecer.

Con la información anterior reasignaremos la causa de muerte. En el caso de muerte por TB, ya se cuenta con la revisión y codificación de muerte debida a TB. Definimos “muerte atribuida a TB” con base en dos de los siguientes criterios: 1) muerte por TB como causa principal en el certificado de defunción; 2) entrevista con un cuidador o familiar cercano que identifique antes de fallecer, el paciente

tuvo dos o más de los síntomas cardinales de TB; 3) resultado de BAAR o cultivo positivo al momento de la defunción.

Para el caso de muerte debida a DM, revisaremos las copias de los certificados de defunción y consideraremos las muertes atribuidas a DM con base en alguno de los siguientes criterios: 1) muerte por DM como causa de muerte en el certificado de defunción, o 2) haber tenido diagnóstico de DM por un médico y muerte por síndrome nefrótico, nefritis o insuficiencia renal en el certificado de defunción.

Los APMP se obtendrán multiplicando el número de muertes para cada grupo de edad por la esperanza de vida estándar a esa edad. Con base en la tabla estándar, la esperanza de vida al nacer es de 86 años, lo cual se obtiene al aplicar la menor mortalidad por edad y sexo observada en el mundo, como se ha realizado en otras estimaciones de carga de la enfermedad para datos de población mexicana[52].

Los datos se analizarán por grupo de edad y sexo. Consideraremos los siguientes grupos de edad: 18 a 49, 50 a 69 y 70 y más años de edad.

Estimación de años de vida con discapacidad (AVD)

Para estimar los AVD tomaremos los casos incidentes de DM en la cohorte de TB, por grupo de edad y sexo. El cálculo de AVD se basa en la sumatoria de las prevalencias de cada una de las secuelas vinculadas a una enfermedad multiplicada por la ponderación de la discapacidad. Los ponderadores que se utilizan se construyeron de una encuesta aplicada a hogares en 5 países y de una encuesta electrónica en 175 países entre 2009 y 2011.[65] La encuesta que se aplicó se comparaban condiciones de salud, considerando consecuencias funcionales y síntomas asociados. El estudio consideró las pérdidas de salud a partir de 1,160 secuelas estudiadas.

Con base en las tasas de AVD por grupo de edad y sexo se calculó la esperanza de vida saludable (Evisa). Para ese estudio, México aportó datos de egresos hospitalarios, encuestas nacionales de salud, encuestas nacionales de salud y nutrición registros de vigilancia epidemiológica (enfermedades de reporte obligatorio) y estudio epidemiológicos.

La fórmula que utilizaremos es la siguiente:

$$YLD = I \times DW \times L$$

I es el número de casos incidentes en el periodo de referencia

DW es el peso de la discapacidad en el rango 0 a 1

L es el promedio de la duración de discapacidad (en años)

Modelos estructurales marginales (MEM)

Cuando se analizan estudios observacionales longitudinales con el propósito de estimar el efecto casual de una exposición cambiante a través tiempo y existen confusores cambiantes afectados por la exposición, las estimaciones de los métodos estadísticos tradicionales (regresiones, análisis de riesgos proporcionales de Cox) pueden no tener una interpretación causal. Ante este problema, los métodos causales aseguran que los confusores identificados y medidos puedan ajustarse de manera que se elimine la confusión por variables confusoras y/o intermediarias[56, 57].

Al respecto, la inferencia causal puede explicarse a través de la teoría contrafactual, que fue formalizada y extendida a diseños no experimentales por Rubin[66]. Esta teoría fue introducida primero por Neyman en 1923 para el análisis de experimentos aleatorizados con tratamientos no cambiantes en el tiempo, además de Fisher, Cochran, Cox y Kempthorne. Después Rubin, desde 1974, extendió esta teoría a estudios observacionales con exposiciones no cambiantes a través del tiempo. Posteriormente Robins, con su primera publicación en 1987,

difundió una teoría contrafactual formal aplicable a estudios longitudinales con exposiciones dependientes del tiempo [56, 66].

Para evaluar el efecto causal en relaciones que incluyen variables longitudinales, Robins primero desarrolló la fórmula g, que es un método causal no paramétrico y una generalización del ajuste mediante estandarización. Actualmente la fórmula g sigue utilizándose, sin embargo, para el caso de estudios longitudinales con medidas repetidas requiere muestras grandes y mucho tiempo para calcularse. Utilizar métodos paramétricos puede conllevar a estimadores sesgados del efecto causal. Por este motivo Robins posteriormente desarrolló dos tipos de modelos semiparamétricos, entre ellos, los MEM.[56]

Los MEM son modelos “Estructurales” porque describen efectos causales (no de asociación) tomando en cuenta los contrafactuales y “Marginales” porque se utilizan distribuciones marginales de los contrafactuales, condicionadas a las variables basales[67]. Como en los modelos tradicionales (regresión logística, linear o supervivencia), se modela un aspecto de la distribución condicional de la variable dependiente observada. El uso de MEM permite obtener estimaciones a partir de datos observacionales que se acerquen a los efectos causales, lo cual se logra al asegurar la intercambiabilidad, disminuyendo lo más posible la confusión por sesgo de selección[56]. Otra manera de evitar la confusión es ajustar los modelos estadísticos por variables confusoras identificadas e incluidas en el modelo causal. [56]

Los MEM son modelos teóricos que pueden aplicarse a estudios longitudinales observacionales con exposiciones cambiantes a través del tiempo. Este tipo de modelos son utilizados para estimaciones de datos observacionales del efecto causal de exposición dependiente del tiempo en presencia de covariables dependientes del tiempo, es decir que es afectada por exposición previa que predice el resultado subsecuente y la exposición subsecuente, que pueden ser al mismo tiempo variables confusoras e intermedias. [56] En este

estudio, haber tenido DM en un periodo previo al del episodio de TB activa afecta de manera diferente el peso de la DM sobre la probabilidad de fallecer, que en un paciente que tiene un episodio de TB activa y años después un médico le diagnostique DM. En la figura 3, al observar los conectores con líneas continuas un diagrama causal (DAG), no hay variables dependientes del tiempo, de manera que la DM tiene efecto sobre la TB y sobre la Muerte. En este caso, una regresión logística podría ser suficiente para modelar la asociación. Si además de las líneas continuas consideramos las líneas discontinuas como un solo DAG, DM_0 precede a DM_1 , lo cual implica que la primera posteriormente tenga un efecto sobre DM_0 y sobre TB_1 . Lo mismo sucede con TB_0 , la cual al preceder a DM_1 y TB_1 . Para analizar el problema representado en este DAG, una regresión logística no permitiría medir el efecto de la TB ni de la DM sobre la muerte, pero sí podría medirse con un MEM.

En la Figura 3 se muestra una versión corta del DAG de la asociación entre TB, DM y muerte. En la Figura 4 observamos un DAG más completo, en el que cada par de mediciones de TB y DM corresponde a un año calendario. Así, DM_0 y TB_0 corresponderán a las mediciones de 1995, primer año de estudio de la cohorte, DM_1 y TB_1 corresponderán a las mediciones de 1996 de cada pacientes y así sucesivamente hasta tener 20 pares de mediciones de TB y DM para cada sujeto, un par para cada año considerando el periodo 1995-2014.

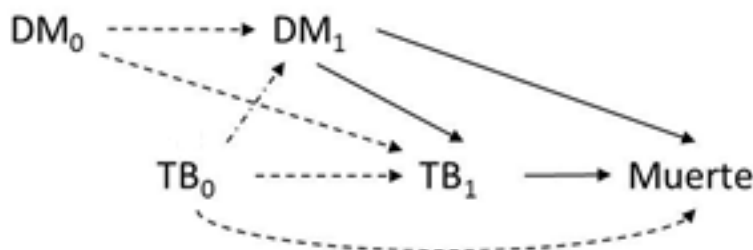


Figura 3. Diagrama de inferencia causal (DAG) que incluye variables cambiantes a través de tiempo. DM, Diabetes; TB, Tuberculosis activa.

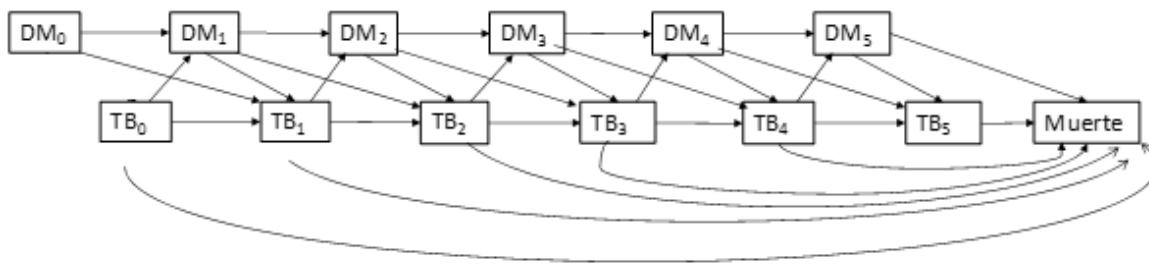


Figura 4. Diagrama de inferencia causal (DAG) que incluye variables cambiantes a través de tiempo. Cada par de mediciones de TB y DM corresponden a un año de observación. En la figura se muestran cinco ciclos de DM, Diabetes; TB, Tuberculosis activa.

Las variables TB y DM serán codificadas con ceros y unos, para ausencia y presencia de la enfermedad. TB será codificada con 1 si ese año el paciente tuvo diagnóstico de TB pulmonar activa confirmado bacteriológicamente y 0 si ese año no tuvo diagnóstico de TB pulmonar activa. Las mediciones de TB podrán ser 1 para uno varios años y alternar con mediciones 0, ya que un paciente puede tener diagnóstico de TB un año y al siguiente estar curado y no tener TB activa. La DM será codificada con 1 si el paciente tiene diagnóstico de DM por un médico y con 0 si no tiene diagnóstico de DM por un médico. Para la variable DM, una vez que el paciente tiene diagnóstico de DM por un médico, las mediciones serán 1 para ese y los años subsecuentes, ya que la TB no es curable.

Los datos faltantes (*missings*) serán imputados de acuerdo a la distribución de cada variable.

Ponderadores de probabilidad inversa de tratamiento

Con la base de datos con la información necesaria y en formato *wide*, se estimarán los ponderadores de probabilidad inversa de tratamiento (PPIT) (*Inverse Probability of Treatment Weighting*, por sus siglas en inglés) para cada año de estudio. Los PPIT son los parámetros que se utilizan en los MEM. Esta técnica fue desarrollada por Robins en 1997 para corregir los efectos de confusión que varían con el tiempo. Estos ponderadores crean una población artificial en la que se remueven los imbalances se obtienen los efectos causales. Primero se estima la probabilidad de que cada sujeto haya recibido el tratamiento que realmente recibió y posteriormente se estima la probabilidad inversa. El análisis final consiste en ajustar un modelo tradicional utilizando la información de las pseudopoblaciones generadas con los PPIT [68].

Supuestos de los PPIT

Los PPIT tienen los supuestos de consistencia, positividad e intercambiabilidad. El supuesto de consistencia se refiere a que la exposición debe poder definirse sin ambigüedades, con una clasificación excluyente (en variables categóricas), sin error de medición ni confusión residual. El supuesto de intercambiabilidad hace referencia a que se requiere distribución igual de los posibles confusores y participantes expuestos y no expuestos, censurados y no censurados (asumido por el azar en ensayos clínicos controlados). La positividad se refiere a que existan participantes expuestos y no expuestos para cada nivel de confusores. La especificación correcta del modelo se refiere a incluir todas las variables involucradas en la relación causal de la relación en estudio.[69, 70]

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es la falta de datos de mediciones metabólicas periódicas de hemoglobina glucosilada, glucosa sérica en ayuno, triglicéridos y colesterol. Esta falta de información se debe a que en los inicios de la cohorte no se planeó la recolección detallada sobre diabetes. Esta falta de información limita la precisión del comportamiento de la diabetes. La migración

nacional e internacional de la población genera pérdidas de seguimiento de una proporción de los pacientes.

Consideraciones éticas

Los protocolos que han permitido dar seguimiento a la cohorte de estudio han sido sometidos y aprobados por el Comité de Ética en Investigación del INSP (Cuadro 2).

Cuadro 3. Proyectos que han permitido dar seguimiento a la cohorte de la Jurisdicción.

Título del proyecto	Número de proyecto	Número o fecha aprobación
Biología molecular de la tuberculosis en el sureste de México	NA	14/12/1996
Evaluación molecular vs evaluación convencional de la transmisión de la infección tuberculosa	NA	09/07/1999
<i>Tuberculosis of paucibacillary and drug resistant TB</i>	186	09/07/1999 31/082000
Epidemiología molecular de la transmisión comunitaria de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	CI-137	07/07/2001
<i>Population pathogenesis of tuberculosis</i>		08/10/1999 2002
Fisiopatogenia de la asociación de diabetes mellitus y tuberculosis pulmonar	218	31/07/2006
<i>Drugs of treatment tuberculosis</i>	137	15/02/2006
Evaluación del impacto del control de la tuberculosis pulmonar en población general	239	13/09/2006

Frecuencia consecuencias clínicas y pronóstico de la tuberculosis en adultos mayores	1019	No. 1146 11/11/2011
--	------	------------------------

Todos los participantes que conforman la cohorte han firmado Carta de Consentimiento Informado.

Los criterios de ingreso al estudio son independientes del sexo, etnicidad y nivel socioeconómico, asegurando la inclusión de mujeres, grupos indígenas y personas sin hogar.

Se ha garantizado la protección de los derechos individuales y se ha mantenido la confidencialidad. A los pacientes con una prueba de VIH positiva se les dio consejería antes y después del resultado y fueron referidos al servicio local de salud para su manejo.

Desde el año 2000 se incluyeron cultivos al estudio de pacientes con TB pulmonar, con lo cual el número de pacientes diagnosticados con TB se incrementó, las autoridades locales han asegurado la provisión de atención a estos casos adicionales de acuerdo con la NOM de TB.

Los pacientes infectados con una cepa drogorresistente han sido evaluados por el comité estatal para recibir tratamiento estandarizado con drogas de segunda línea, de acuerdo con las guías y políticas del Consejo Nacional Consultivo del Programa de Control de Tuberculosis. El tratamiento se ha proporcionado al paciente en forma gratuita. La jurisdicción se ha beneficiado con el suministro de tratamientos estandarizados proporcionados por el Programa Nacional de Tuberculosis a través del comité de Luz Verde de la OMS.

Durante el estudio, se realizaron pruebas metabólicas que permitieron detectar diabetes no diagnosticada o mal controlada. En esos casos, se informó al paciente y su médico sobre estos resultados.

VIII. Resultados

Asociación de tuberculosis pulmonar y diabetes en México: Análisis del registro Nacional de Tuberculosis 2000-2012

Realizamos un análisis de los casos de TB resgistrados a nivel nacional en el periodo 2000-2012. La mayoría de los pacientes (85.65%) tuvieron diagnóstico por BAAR o cultivo. Realizamos análisis de tendencias de todos los pacientes con TB pulmonar, de aquellos que tenían comorbilidad con DM y quienes no tenían la comorbilidad asociada.

En México, de 2000 a 2012, las tasas de incidencia de TB pulmonar asociada a DM aumentó 82.64% (p de tendencias <0.001), en contraste con las tasas de TB pulmonar sin DM, en las que disminuyó 26.77% (p de tendencias <0.001). Los pacientes con diagnóstico previo de DM tuvieron mayor probabilidad de fracasar al tratamiento (Razón de momios ajustada (RMa) 1.34, Intervalo de Confianza (IC) al 95% 1.11-1.61, $p < 0.002$), en comparación con pacientes sin DM. Observamos interacción estadísticamente significativa entre DM y sexo. La probabilidad de fracasar al tratamiento aumentó en mujeres (RMa 1.62 (IC 95% 1.31-2.01)) y hombres (RMa 1.21 (IC 95% 1.01-1.44)).

Nuestros resultados indican que la creciente epidemia de DM ha impactado las tasas de TB pulmonar en México. Los pacientes que conviven con ambas enfermedades tienen más probabilidad de fracasar al tratamiento antifímico. Podrían integrarse estrategias de prevención y control de DM en los programas de control de TB y viceversa, lo cual tendría que ser evaluado.

Estos resultados se publicaron en un artículo indexado revisado por pares, el cual corresponde a la siguiente referencia:

Delgado-Sanchez, G., et al., Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. PLoS One, 2015. 10(6): p. e0129312.

Carga de la enfermedad de tuberculosis pulmonar y diabetes tipo 2 en una cohorte de pacientes con tuberculosis. Orizaba, Veracruz, 1995-2014

Estudiamos la cohorte de pacientes con TB pulmonar referida en la metodología de esta tesis. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes fue diagnosticada con DM antes del diagnóstico de TB o simultáneamente a este diagnóstico. En la cohorte de pacientes con TB, la cual tiene una prevalencia de 35.5% de DM, en el periodo 1995-2014, al medir la carga de la enfermedad por TB pulmonar y DM tipo 2, 62.5% de los AVISAs perdidos son atribuidos a TB y 37.5% a DM. En nuestra población de estudio, la muerte prematura contribuyó con 96.9% de los AVISAs perdidos. La causas de estas muertes fue principalmente por TB (61.5%) y menos por DM (38.5%). La carga por discapacidad es atribuida principalmente a TB (97.5%), en contraste con 2.5% atribuible a DM. Los hombres contribuyeron con la mayor parte de la carga de muerte prematura y AVISAs, mientras que la discapacidad se distribuye ligeramente más hacia los hombres. La carga de la enfermedad por TB es mayor en el grupo de 15-49 años, seguidos por los de 50-69 años y 70 y más años de edad, tanto en hombres como en mujeres. La carga por DM fue mayor en las personas de 50-69 años, seguidas por las de 15-49, y 70 y más años.

Analizar la carga de enfermedad permite estimar el impacto que tendrían las medidas preventivas y de control sobre la asociación de ambas enfermedades evitando tanto mortalidad prematura como discapacidad. Queda pendiente analizar los datos sólo de pacientes que tengan las comorbilidades TB y DM. Asimismo estudiar la carga de la enfermedad por TB y DM en pacientes con DM. Es necesario incorporar retinopatía diabética como discapacidad.

IX. Bibliografía

1. Schena, F.P. and L. Gesualdo, *Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2005. **16 Suppl 1**: p. S30-3.
2. Organization, W.H., *Global tuberculosis report 2013*. 2013: World Health Organization.
3. Baker, M.A., et al., *The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review*. BMC Med, 2011. **9**: p. 81.
4. 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.
5. Dooley, K.E. and R.E. Chaisson, *Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics*. Lancet Infect Dis, 2009. **9**(12): p. 737-46.
6. Baker, M.A., et al., *The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(6): p. 818-25.
7. 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.
8. Leung, C.C., et al., *Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(12): p. 1486-94.
9. 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.
10. Walsh, M.C., et al., *The sensitivity of interferon-gamma release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes*. Int J Tuberc Lung Dis, 2011. **15**(2): p. 179-84, i-iii.
11. 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.
12. 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.
13. Jeon, C.Y. and M.B. Murray, *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies*. PLoS medicine, 2008. **5**(7): p. e152.
14. Jeremy Farrar, et al., *Manson's tropical diseases (22th Ed)*. 2014: Elsevier Saunders.
15. O'Garra, A., et al., *The immune response in tuberculosis*. Annu Rev Immunol, 2013. **31**: p. 475-527.
16. Stevenson, C.R., et al., *Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence*. BMC Public Health, 2007. **7**: p. 234.
17. Lindoso, A.A., et al., *Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of Sao Paulo, Brazil, 2002*. Rev Saude Publica, 2008. **42**(5): p. 805-12.
18. Faurholt-Jepsen, D., et al., *The role of diabetes on the clinical manifestations of pulmonary tuberculosis*. Trop Med Int Health, 2012. **17**(7): p. 877-83.
19. Federación, D.O.d.I., *NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*. 2010.
20. Tapia R, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matus C, Velázquez O, Álvarez C, et al. *Diabetes*. En: Tapia R, editor. *El manual de salud pública*. México: intersistemas. 2006. p 555-97.
21. de Salud, S., *Proyecto de Modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes*. Subsecretaria de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica Mexico, 2000.
22. Federación, D.O.d.I., *NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis*. 2013.

23. John E. Bennett, R.D.M.J.B., *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Ed.)*. 8th ed. 2015: Elsevier Saunders.
24. Niazi, A.K. and S. Kalra, *Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control*. J Diabetes Metab Disord, 2012. **11**: p. 28.
25. Root, H.F., *The association of diabetes and tuberculosis*. New England Journal of Medicine, 1934. **210**(3): p. 127-147.
26. Baghaei, P., et al., *Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies*. J Diabetes Metab Disord, 2013. **12**(1): p. 58.
27. Organization, W.H., *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Provisional collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*, 2011, WHO/HTM/TB/2011.15. Geneva, Switzerland: WHO.
28. Jiménez-Corona, M.E., et al., *Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes*. Thorax, 2013. **68**(3): p. 214-220.
29. Jeon, C.Y., et al., *Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review*. Trop Med Int Health, 2010. **15**(11): p. 1300-14.
30. Jeon, C.Y., et al., *Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review*. Tropical Medicine & International Health, 2010. **15**(11): p. 1300-1314.
31. Castellanos-Joya, M., et al., *Results of the Implementation of a Pilot Model for the Bidirectional Screening and Joint Management of Patients with Pulmonary Tuberculosis and Diabetes Mellitus in Mexico*. PloS one, 2014. **9**(9): p. e106961.
32. Orme, I.M., P. Andersen, and W.H. Boom, *T cell response to Mycobacterium tuberculosis*. Journal of Infectious Diseases, 1993. **167**(6): p. 1481-1497.
33. Rook, G. and R. Hernandez-Pando, *The pathogenesis of tuberculosis*. Annual Reviews in Microbiology, 1996. **50**(1): p. 259-284.
34. Silver, R.F., et al., *Lymphocyte-dependent inhibition of growth of virulent Mycobacterium tuberculosis H37Rv within human monocytes: requirement for CD4+ T cells in purified protein derivative-positive, but not in purified protein derivative-negative subjects*. The Journal of Immunology, 1998. **160**(5): p. 2408-2417.
35. Stenger, S., et al., *An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin*. Science, 1998. **282**(5386): p. 121-125.
36. Valerius, N., et al., *Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus*. Acta Medica Scandinavica, 1982. **211**(6): p. 463-467.
37. Masuda, M., et al., *Decreased fluidity of polymorphonuclear leukocyte membrane in streptozocin-induced diabetic rats*. Diabetes, 1990. **39**(4): p. 466-470.
38. Delamaire, M., et al., *Impaired leucocyte functions in diabetic patients*. Diabetic Medicine, 1997. **14**(1): p. 29-34.
39. Drachman, R.H., R.K. Root, and W.B. Wood, *Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes mellitus on antibacterial defense I. Demonstration of a defect in phagocytosis*. The Journal of experimental medicine, 1966. **124**(2): p. 227-240.
40. Wang, C., et al., *Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis*. Tubercle and Lung Disease, 1999. **79**(4): p. 235-242.
41. Tsukaguchi, K., et al., *[The relation between diabetes mellitus and IFN-gamma, IL-12 and IL-10 productions by CD4+ alpha beta T cells and monocytes in patients with pulmonary tuberculosis]*. Kekkaku:[Tuberculosis], 1997. **72**(11): p. 617-622.
42. Tsukaguchi, K., et al., *[Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus]*. Kekkaku:[Tuberculosis], 2002. **77**(5): p. 409-413.

43. Tsukaguchi, K., et al., *[Case study of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production peripheral blood monocytes in patients with diabetes mellitus complicated by pulmonary tuberculosis]*. Kekkaku:[Tuberculosis], 1992. **67**(12): p. 755-760.
44. Alwan, A., *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. 2011: World Health Organization.
45. *Secretaría de Salud. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Informe 2012*.
46. Olaiz-Fernández, G., et al., *Diabetes mellitus in Mexican adults: results from the 2000 National Health Survey*. Salud Pública de México, 2007. **49**: p. s331-s337.
47. Villalpando, S., et al., *Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey*. Salud Pública de México, 2010. **52**: p. S19-S26.
48. Cheung, N. and T.Y. Wong, *Diabetic retinopathy and systemic vascular complications*. Progress in Retinal and Eye Research, 2008. **27**(2): p. 161-176.
49. Dantés, H.G., et al., *La carga de la enfermedad en países de América Latina*. Salud Pública de México, 2011. **53**: p. s72-s77.
50. Lozano, R., et al., *Carga de la Enfermedad en México 1990-2010, nuevos resultados y desafíos*. Centro de Investigación en Sistemas de Salud. México, 2013.
51. WHO., *Global Tuberculosis Report 2014*. 2014: World Health Organization.
52. Lozano R, Gómez-Dantés H, Pelcastre B, Ruelas MG, Montañez JC, Campuzano JC, Franco F, González JJ. *Carga de la enfermedad*

en México, 1990-2010. Nuevos resultados y desafíos. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública /

Secretaría de Salud, 2014.

53. Murray, C.J., et al., *Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet, 2014. **384**(9947): p. 1005-1070.
54. Delgado-Sanchez, G., et al., *Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0129312.
55. Odone, A., et al., *The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2014. **2**(9): p. 754-764.
56. MA, H., *Conocimiento experto, confusión y métodos causales*. Gaceta Sanitaria, 2001. **15**(Supl. 4): p. 44-8.
57. Robins, J.M., M.A. Hernan, and B. Brumback, *Marginal structural models and causal inference in epidemiology*. Epidemiology, 2000. **11**(5): p. 550-60.
58. Organization, W.H., *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. 2011.
59. Harries, A.D., et al., *Defining the research agenda to reduce the joint burden of disease from diabetes mellitus and tuberculosis*. Tropical Medicine & International Health, 2010. **15**(6): p. 659-663.
60. Hargreaves, J.R., et al., *The social determinants of tuberculosis: from evidence to action*. Am J Public Health, 2011. **101**(4): p. 654-62.
61. Ajagbe, O.B., Z. Kabair, and T. O'Connor, *Survival Analysis of Adult Tuberculosis Disease*. PLoS one, 2014. **9**(11): p. e112838.

62. Alavi-Naini, R., et al., *Factors associated with mortality in tuberculosis patients*. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 2013. **18**(1): p. 52.
63. 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.
64. Murray, C.J., *Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years*. Bull World Health Organ, 1994. **72**(3): p. 429-45.
65. Salomon, J.A., et al., *Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010*. The Lancet. **380**(9859): p. 2129-2143.
66. Winship, C. and S.L. Morgan, *THE ESTIMATION OF CAUSAL EFFECTS FROM OBSERVATIONAL DATA*. Annual Review of Sociology, 1999. **25**(1): p. 659-706.
67. Moodie, E.E. and D.A. Stephens, *Marginal Structural Models: unbiased estimation for longitudinal studies*. Int J Public Health, 2011. **56**(1): p. 117-9.
68. Suarez, D., R. Borras, and X. Basagana, *Differences between marginal structural models and conventional models in their exposure effect estimates: a systematic review*. Epidemiology, 2011. **22**(4): p. 586-8.
69. Cole, S.R. and M.A. Hernan, *Constructing inverse probability weights for marginal structural models*. Am J Epidemiol, 2008. **168**(6): p. 656-64.
70. Platt, R.W., et al., *An information criterion for marginal structural models*. Statistics in medicine, 2013. **32**(8): p. 1383-93.

X. Artículos

RESEARCH ARTICLE

Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000–2012

Guadalupe Delgado-Sánchez¹, Lourdes García-García^{1*}, Martín Castellanos-Joya², Pablo Cruz-Hervert¹, Leticia Ferreyra-Reyes¹, Elizabeth Ferreira-Guerrero¹, Andrés Hernández³, Víctor Manuel Ortega-Baeza¹, Rogelio Montero-Campos¹, José Antonio Sulca², Ma. de Lourdes Martínez-Olivares², Norma Mongua-Rodríguez¹, Renata Baez-Saldaña¹, Jesús Felipe González-Roldán⁴, Hugo López-Gatell¹, Alfredo Ponce-de-León⁵, José Sifuentes-Osornio⁶, María Eugenia Jiménez-Corona⁷

1 Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México, **2** Dirección de Micobacteriosis, Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades, México, Distrito Federal, México, **3** Departamento de Epidemiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, Distrito Federal, México, **4** Dirección General, Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades, México, Distrito Federal, México, **5** Laboratorio de Microbiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición “Salvador Zubirán”, México, Distrito Federal, México, **6** Dirección Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición “Salvador Zubirán”, México, Distrito Federal, México, **7** Dirección General Adjunta de Epidemiología, Dirección General de Epidemiología, México, Distrito Federal, México

* garcigarmil@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, et al. (2015) Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000–2012. PLoS ONE 10(6): e0129312. doi:10.1371/journal.pone.0129312

Academic Editor: Kathryn DeRiemer, University of California, Davis, UNITED STATES

Received: December 21, 2014

Accepted: May 7, 2015

Published: June 15, 2015

Copyright: © 2015 Delgado-Sánchez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Tuberculosis (TB) remains a public health problem in Mexico while the incidence of diabetes mellitus type 2 (DM) has increased rapidly in recent years.

Objective

To describe the trends of incidence rates of pulmonary TB associated with DM and not associated with DM and to compare the results of treatment outcomes in patients with and without DM.

Materials and Methods

We analysed the National Tuberculosis Registry from 2000 to 2012 including patients with pulmonary TB among individuals older than 20 years of age. The association between DM and treatment failure was analysed using logistic regression, accounting for clustering due to regional distribution.

Results

In Mexico from 2000 to 2012, the incidence rates of pulmonary TB associated to DM increased by 82.64%, ($p < 0.001$) in contrast to rates of pulmonary TB rate without DM, which decreased by 26.77%, ($p < 0.001$). Patients with a prior diagnosis of DM had a greater

likelihood of failing treatment (adjusted odds ratio, 1.34 (1.11–1.61) $p < 0.002$) compared with patients who did not have DM. There was statistical evidence of interaction between DM and sex. The odds of treatment failure were increased in both sexes.

Conclusion

Our data suggest that the growing DM epidemic has an impact on the rates of pulmonary TB. In addition, patients who suffer from both diseases have a greater probability of treatment failure.

Introduction

Tuberculosis (TB) remains one of the main causes of morbidity and mortality in low- and medium-income countries, where the number of individuals with diabetes mellitus (DM) is rapidly increasing [1, 2]. For 2012, TB incidence rate in Mexico was of 23 per 100,000 inhabitants indicating that the disease continues to represent a public health problem; while DM prevalence of 9.17% among individuals older than 20 years of age ranks sixth among adults worldwide [1–3]. The convergence of both diseases in Mexico has led the International Diabetes Federation (IDF) to conclude that more than 10% of TB patients can be attributed to DM [4].

Many studies have explored the relationship between DM and TB, including a recent systematic review demonstrating that the risk of TB among people with DM triples that of people without DM [5]. Moreover, the available evidence indicates that DM comorbidity worsens the clinical outcomes of TB patients [6, 7].

Given the magnitude and clinical consequences of the association between DM and TB in Mexico, the objective of this study was to analyse incidence trends of TB and DM comorbidity and treatment outcomes according to DM during the period 2000 to 2012.

Methodology

In Mexico, all TB patients are mandatorily reported according to official guidelines and registered in the National Tuberculosis Registry in Mexico [8]. Surveillance of TB was regulated by Mexican official norm and guidelines that were not modified during the study period. [8, 9] We analysed data from this registry including pulmonary TB patients aged 20 years or older who had been diagnosed during the years 2000 to 2012.

According to the official norms, TB patients were verified by acid fast bacilli (AFB) sputum smear, mycobacterial culture or histopathology [10]. Patients were treated under DOTS (directly observed treatment, short-course) strategy using the WHO (World Health Organization) standard regimen in which therapy was initiated with 4 drugs (2HRZE/4HR) for newly diagnosed patients and 5 drugs (2HRZES/1HRZE/5HRE) for previously treated patients all given under direct observation of treatment at the clinics. Patients harbouring isolates resistant to both isoniazid and rifampin were treated with a second-line standardised regime of at least 4 drugs that were highly likely to remain effective for 18–24 months after culture conversion [10].

Based on official guidelines, physicians diagnosed DM based on plasma glucose levels ≥ 120 mg/dl in fasting samples or ≥ 200 mg/dl in a 2 hour oral glucose tolerance test [11]. As defined in the Definitions section, for this study we used information on previous DM diagnosis self-referred by the patient. Patients with DM were treated according to official guidelines

[11]. Briefly, treatment was based on early treatment goals, non-pharmacologic and pharmacologic treatment, patient education, self-monitoring and prevention of complications. Primary care physicians were encouraged to early use of combination therapy and timely addition of insulin in patients who did not achieve adequate glucose control. Limited resources of primary care centers many times limited the use HbA1c determination and therefore frequently treatment was based on venous and capillary glycemia. Primary care physicians also promoted adequate diet, weight control, physical activity, and community and family support.

Mycobacteriology

Sputum samples were processed for acid fast bacilli smears and *M. tuberculosis* culture and drug susceptibility tests according to standardised procedures in the state laboratories [12]. The Institute of Diagnosis and Epidemiological Reference performed quality control analyses for all participating laboratories.

Definitions

Following official surveillance guidelines [9], upon diagnosis of a TB case, health personnel mandatorily completed a case report form that standardized investigation of DM. The patient was considered to have DM if he/she self-referred to have been previously diagnosed by a physician. This question was asked using a standardized form in all the country throughout the study period. This definition may underestimate patients who are unaware of their diagnosis; however, it is used for epidemiological purposes by the Mexican health surveys and for surveillance purposes in other countries [13, 14].

The results of anti-tuberculosis treatment were defined according to official guidelines [10]. Briefly, failure was defined when AFB microscopies or cultures were positive at five months or later during treatment. Cure was defined when treatment was completed with the disappearance of signs and symptoms with two or more acid-fast bacilli smears or cultures with negative results at the end of therapy. Treatment completion was defined when a patient completed his/her treatment regimen with disappearance of signs and symptoms and smear or culture were not performed. Death was defined when a patient died of any cause during therapy. Treatment success was defined by the sum of patients who were cured and those who had completed treatment as defined above. Mexican guidelines have defined default when a patient interrupts treatment for 30 days or more rather than 60 days defined by WHO in order to be able to timely prevent that patients drop out from treatment.

We considered three regions, Mexico City and central Mexico, northern Mexico, and southern Mexico, according to regionalisation used in the National Survey of Health and Nutrition 2012 [15]. This regionalisation has been used by previous epidemiological studies to compare different areas in the country and is based on common geographic and socio-economic characteristics: (Northern region: Baja California, Baja California Sur, Coahuila, Chihuahua, Durango, Nuevo León, Sonora, and Tamaulipas; Central Region: Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco, México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Querétaro, San Luis Potosí, Zacatecas, and Mexico City; and Southern Region: Campeche, Chiapas, Guerrero, Hidalgo, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz, and Yucatán [16]. We combined information of Mexico City and Central Region given the geographical proximity and similar characteristics.

Following official guidelines for pulmonary TB among individuals 20 years or older, culture and antimicrobial susceptibility tests (AST) were performed only on patients who were suspected of harbouring drug resistant strains (subsequent treatments, persistence of acid fast bacilli (AFB) in sputum smear after fourth month of treatment, household contacts of drug

resistant cases) [10, 17]. Isolates were tested for resistance to streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol. Antimicrobial susceptibility was determined according to three categories: 1) pansusceptible, if the isolate was susceptible to all drugs, 2) resistant, if it was resistant to at least one drug, excluding combined resistance to isoniazid and rifampin, and 3) multidrug resistant (MDR), if the isolate was resistant to isoniazid plus rifampin.

Statistical analysis

Incidence rates were calculated using data from the TB registry as the numerator and census data developed by the National Institute of Geography and Informatics as denominator [18]. An annual population estimate was extrapolated for non-census years assuming a steady annual growth rate. We calculated percent change and performed the χ^2 test for trends to detect significant annual trends overall and according to age group among patients with DM, without DM and overall.

Sociodemographic and clinical characteristics of patients with and without information on previous DM diagnosis were compared using Pearson's Chi or Kruskal-Wallis tests as appropriate.

Characteristics of patients according to diagnosis of DM, MDR TB and treatment failure were compared. Associations between sociodemographic and clinical characteristics with DM were tested by bivariate and multivariate logistic regression. Associations between DM and MDR TB and treatment failure were investigated by bivariate and multivariate logistic regression. All multivariate analyses accounted for clustering due to regional distribution. We tested for interaction between DM and sex. To assess whether sex modified the association of DM with the odds of MDR TB or treatment failure, we stratified by sex. Variables with $p < 0.20$ in the bivariate analysis and biological plausibility were included in multivariate models. We estimated the odds ratios (OR) and 95 per cent confidence intervals (CI), and identified the covariates that were independently associated with each outcome.

Given that only 1.26% (2,286/181,378) patients had AST results, we compared sociodemographic and clinical characteristics of patients with and without AST. The association between treatment failure and prior DM diagnosis was modelled using multivariate unconditional logistic regression as described above among patients with AST results.

All analyses were performed using the STATA 13.0 statistical software package (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Ethical approval

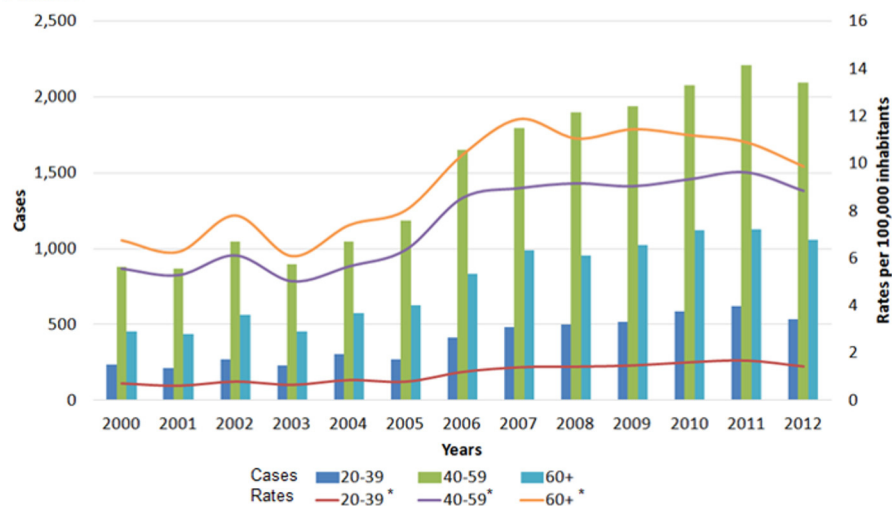
Since this study was based on the retrospective analysis of the National Tuberculosis Registry, the "Comisión de Etica" of the Instituto Nacional de Salud Pública (approval number 422) approved the study and exempted the requirement of participants' consent. Patient records/information was anonymized and de-identified prior to analysis.

Results

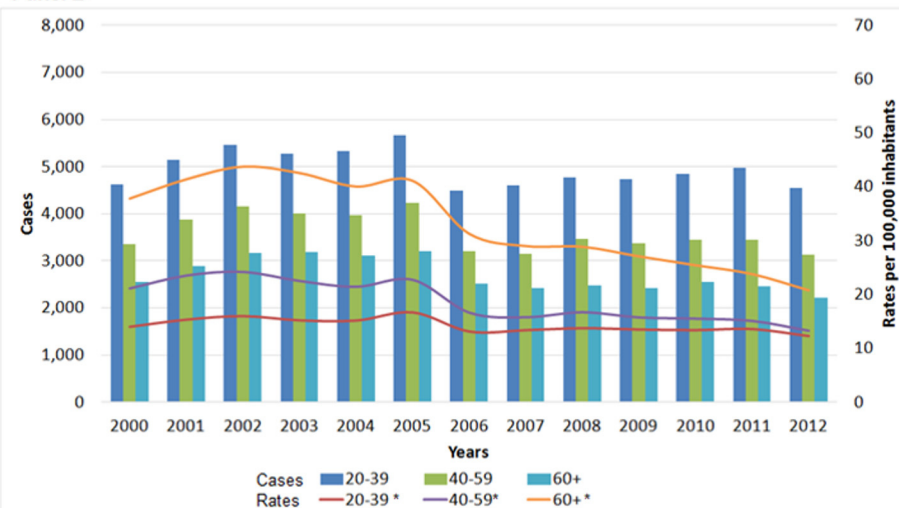
During the study period, 191,923 patients were registered. Of these, information on previous DM diagnosis was available on 181,384 (94.51%). Comparison of patients with and without information of previous DM diagnosis is shown in [S1 Table](#).

Of the 181,384 pulmonary TB patients, we excluded six individuals who did not have information on age. Of the 181,378 individuals who represented the study population, 19.29% (34,988) had been previously diagnosed with DM by a physician. During the study period, pulmonary TB with DM incidence rates increased by 82.64% (p trend < 0.001) while rates of pulmonary TB without DM decreased by 26.77% (p trend < 0.001) ([Fig 1](#) and [S2 Table](#)).

Panel A



Panel B



Panel C

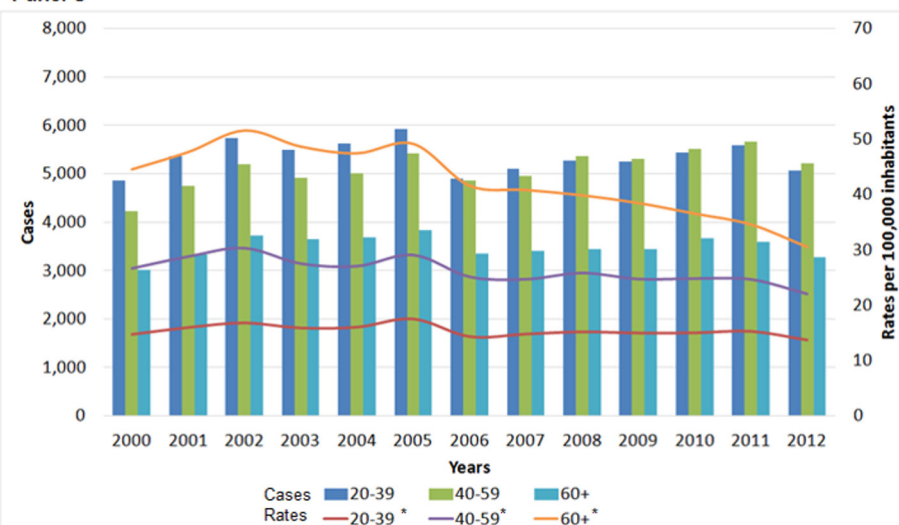


Fig 1. Trends of pulmonary TB rates and number of cases according to age groups and prior diagnosis of DM, Mexico 2000–2012. Number of pulmonary TB patients (bar) and incidence rates of pulmonary TB (line). Panel A: Pulmonary TB patients with a previous diagnosis of DM. Panel B: Pulmonary TB patients without a previous diagnosis of DM. Panel C: Total pulmonary TB patients with and without a previous diagnosis of DM. * p trend <0.001 . TB; Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus.

doi:10.1371/journal.pone.0129312.g001

Analysis of pulmonary TB associated with DM by age groups revealed incidence rates increased from 2000 to 2012 for all age groups (p trend <0.001), (S2 Table). The highest rates were observed for the 60 and more and 40 to 59 year old groups. Incidence rates of pulmonary TB not associated with DM for all age groups decreased during the study period (p trend <0.001). Highest rates occurred among the 60 and more year old individuals.

By bivariate analyses patients with TB and DM were more likely to be women, older, residents of Mexico City and Central region, have no access to social security, have been treated for a previous TB episode, have been diagnosed by AFB sputum smear, and harbour MDR strains. The proportion of patients who failed treatment was greater among patients with DM, but they experienced fewer deaths or treatment default (Table 1). Characteristics associated to DM by crude and adjusted analyses are shown in S3 Table. The adjusted models confirmed that age, sex, malnutrition, treatment for a previous TB episode (in patients without AST results) and drug resistance (patients with AST results) were all independently associated to DM.

We were interested in determining if DM was an independent risk factor for MDR TB. Characteristics of patients who harbor MDR strains compared to those of the rest of patients with antimicrobial susceptibility results and crude and adjusted analyses for variables associated to MDR TB are shown in S4 Table and S5 Table. When we examined modification of the association between DM and MDR by sex, we found statistically significant evidence of interaction ($p = 0.027$). We therefore performed a stratified analysis by sex. Among men, we found a significant association between DM and MDR (adjusted OR (aOR) 1.44 (1.17 to 1.76) but this association was not found among women (Table 2). These models were adjusted for sex (except in stratified by sex analysis), age, treatment for a previous TB episode, and malnutrition.

We analysed the association between DM and treatment failure. Characteristics of patients who failed treatment as compared to those of patients who were cured or completed treatment and crude and adjusted analyses for variables associated to treatment failure are shown in S6 Table and S7 Table. When we examined modification of the association between DM and treatment failure by sex, we found statistically significant evidence of interaction ($p = 0.009$). We therefore performed a stratified analysis by sex. In both women and men we found significant association aOR 1.62 (95% CI 1.31 to 2.01, $p < 0.001$) and aOR 1.21 (95% CI 1.01 to 1.44, $p = 0.038$), respectively. These models were adjusted for sex (except in stratified by sex analysis), age, treatment for a previous TB episode, year of diagnosis, and malnutrition, accounting for clustering due to regional distribution (Table 3).

AST were performed in 1.26% (2,286/181,378) of patients' isolates. These patients were more likely to be men, younger, with residence in the Northern region, to have access to social security; to have been previously diagnosed with DM or malnutrition, and to have been treated for a previous TB episode (S8 Table).

When we investigated the association between previous diagnoses of DM and treatment failure in the subgroup of patients who had information on AST, we did not find association between a previous diagnosis of DM and treatment failure. In this model, the highest risk of failure occurred among patients harbouring isoniazid and rifampin resistant isolates (OR 40.53, 95% CI 23.74 to 69.18, $p < 0.001$) compared with patients with pansusceptible isolates; the analyses were adjusted for previous diagnosis of DM, sex, age, previous TB treatment and malnutrition (Table 4).

Table 1. Characteristics of pulmonary TB patients according to DM diagnosis, Mexico 2000–2012.

Characteristic	Total n = 181,378 Number/Total (%)	Pulmonary TB with DM n = 34,988 (19.29%) Number/Total (%)	Pulmonary TB without DM n = 146,390 (80.370%) Number/Total (%)	p-value*
Female	66,189/181,377 (36.49)	15,036/34,988 (42.97)	51,153/146,389 (34.94)	<0.001
Age (years) [median (IQR)]	46 (32–60)	52 (44–61)	43 (30–59)	<0.001**
Region				
Mexico City and Central region	45,963/181,371 (25.34)	9,214/34,987 (26.34)	36,749 / 146,384 (25.34)	<0.001†
Northern region	62,756/181,371 (34.60)	11,645/34,987 (33.38)	51,111/ 146,384 (34.60)	<0.001†
Southern region	72,652/181,371 (40.06)	14,128/34,987 (40.38)	58,524/ 146,384 (39.98)	0.169†
Lack of access to social security	51,646 /181,138 (28.51)	13,303/34,957 (38.06)	38,343/146,181 (26.23)	<0.001
Malnutrition	18,484/ 181,378 (10.19)	638/34,988 (1.82)	17,846/146,390 (12.19)	<0.001
Cirrhosis	351/181,378 (0.19)	49/ 34,988 (0.14)	302/146,390 (0.21)	0.011
Treatment for a previous TB episode	16,413 /178,780 (9.18)	3,338/34,413 (9.70)	13,075 /144,368 (9.06)	<0.001
Method for TB diagnosis				
Culture	1,935/181,092 (1.07)	373/34,966 (1.07)	1,562/146,126 (1.07)	0.972†
Sputum smear microscopy	153,050/181,092 (84.52)	30,962/34,966 (88.55)	122,088/146,126 (83.55)	<0.001†
Chest X rays	17,820 /181,092 (9.84)	2,365 /34,966 (6.76)	15,455/146,126 (10.58)	<0.001†
Histopathology	1,054 /181,092 (0.58)	155/34,966 (0.44)	899/146,126 (0.62)	<0.001†
Other	7,233/181,092 (3.99)	1,111/34,966 (3.18)	6,122/146,126 (4.19)	<0.001†
Antimicrobial susceptibility				
Pansusceptible	1,101/2,286 (48.16)	243/672 (36.16)	858/1,614 (53.16)	<0.001†
Resistant	1793/2,286 (8.44)	67/672 (9.97)	126/1,614 (7.81)	0.090†
MDR	992/2,286 (43.39)	362/672 (53.87)	630/1,614 (39.03)	<0.001†
Treatment outcome				
Cure and treatment completion	117,751/143,782 (81.90)	25,623/29,534 (86.76)	84,302/114,248 (80.54)	<0.001†
Failure	2,405/143,782 (1.67)	621/29,534 (2.10)	1,666/114,248 (1.59)	<0.001†
Default	11,188/143,782 (7.78)	1,317/29,534 (4.46)	9,043/114,248 (8.64)	<0.001†
Death during treatment	12,438/143,782 (8.65)	1,973 /29,534 (6.68)	10,465/114,248 (9.16)	<0.001†

TB, Tuberculosis; DM, Diabetes mellitus; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; IQR, Interquartile range; MDR, multidrug resistance.

* Chi-square test.

** Mann–Whitney Test.

† Binomial test.

doi:10.1371/journal.pone.0129312.t001

Table 2. Adjusted odds ratio (OR)* and 95% Confidence Intervals (CI) for MDR TB, Mexico 2000–2012.

Independent variable	No. of patients	Adjusted OR for MDR TB (95% CI)	p-value
All patients			
DM	1,874	1.28 (1.14 to 1.44)	<0.001
Women			
DM	553	1.06 (0.83 to 1.38)	0.604
Men			
DM	1,321	1.44 (1.17 to 1.76)	0.001

*Logistic regression analysis accounting for clustering due to regional distribution. All models were adjusted for sex (except in stratified by sex analysis), age, treatment for a previous TB episode, and malnutrition.

doi:10.1371/journal.pone.0129312.t002

Table 3. Adjusted odds ratio (OR)* and 95% Confidence Intervals (CI) for treatment failure, Mexico 2000–2012.

Independent variable	No. of patients	Adjusted OR for treatment failure (95%CI)	p-value
All patients			
DM	118,701	1.34 (1.11 to 1.61)	0.002
Women			
DM	45,754	1.62 (1.31 to 2.01)	<0.001
Men			
DM	72,947	1.21 (1.01 to 1.44)	0.038

DM, Diabetes mellitus; TB, Tuberculosis; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval.

* Logistic regression analysis accounting for clustering due to regional distribution. All models were adjusted for sex (except in stratified by sex analysis), age, treatment for a previous TB episode, year of diagnosis, and malnutrition.

doi:10.1371/journal.pone.0129312.t003

Discussion

Analysis of pulmonary TB incidence rates in Mexico over the twelve years of our study revealed that while rates of TB without DM decreased, rates of TB and DM increased considerably. Results also suggest that TB pulmonary patients with a prior DM diagnosis were more likely to suffer treatment failure.

In Mexico, national health surveys have demonstrated that the prevalence of individuals with a prior diagnosis of DM has increased in recent years from 5.8% in 2000 to 7.3% in 2006 and to 9.17% in 2012 [3, 19]. In 2012, there were 6.4 million individuals with a diagnosis of DM, and this number could be even larger after taking into account the individuals who were unaware of their condition [3]. Given the emergence of DM and the endemicity of TB, we were interested in determining if the increasing rates of DM had impacted on TB rates. According to our data, the annual number of TB patients associated with DM increased by 134.20% (1,573 in 2000 to 3,684 in 2012), and the annual incidence rate increased by 82.64% (2.82 per 100,000 in 2000 to 5.16 per 100,000 in 2012), which represented 34,928 individuals over the study period. This information supports our prior findings in the southeast of Mexico, where we documented that 25% of pulmonary TB patients could be attributed to DM [20]. The frequency of

Table 4. Association of treatment failure with DM and other patient characteristics among patients with pulmonary TB among the subgroup of patients with antimicrobial susceptibility results, by multivariate analyses* Mexico 2000–2012.

Variable	Adjusted OR (95% CI) n = 1,427	p-value
DM	1.10 (0.72 to 1.66)	0.663
Female	0.72 (0.48 to 1.07)	0.105
Age (years)	0.99 (0.98 to 1.00)	0.140
Treatment for a previous TB episode	1.33 (0.92 to 1.92)	0.123
Malnutrition	3.22 (1.86 to 5.57)	<0.001
Antimicrobial susceptibility tests		
Pansusceptible	1.00	
Resistant	2.92 (1.23 to 6.95)	0.015
MDR	40.53 (23.74 to 69.18)	<0.001

DM, Diabetes mellitus; TB, Tuberculosis; MDR, multidrug resistant; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval.

* Logistic regression analysis accounting for clustering due to regional distribution.

doi:10.1371/journal.pone.0129312.t004

DM among pulmonary TB patients observed in this study was high (19.29% %) and similar to what has been reported among Mexican Americans [21], and in other regions [22, 23]. The impact of DM on TB rates has been described in several studies. A systematic review revealed that the risk of TB among patients with DM triples that observed among patients who do not suffer from DM [5]. Using models that evaluated the interaction between different biological, environmental, and nutrition determinants, Dye and collaborators calculated that in India, the growing prevalence of DM (3.0% to 3.7%) increased the annual number of TB patients in individuals with DM by 46% between 1998 and 2008 and, increased the annual incidence rate by 24% [24]. Another study in India reported that a considerable proportion of new TB patients were attributed to DM (14.8% of pulmonary TB and 20.2% of sputum-positive TB, i.e., the transmissible form) [25]. The importance of TB incidence and its comorbidity with DM is highlighted by its association with 9.2% of the causes of death due to TB in the United States from 1990 to 2006. A total of 29.6% of the TB mortality due to DM occurred among Hispanic individuals [26].

The increase of pulmonary TB associated with DM rates occurred despite the successful implementation of the DOTs in Mexico [measured through case detection (75% in 2012)], a high proportion of treatment success (87% in 2012), and the near completion of the goals proposed by the WHO [1]. The explanation for this increase is complex and indicates that the control strategies implemented have not been totally efficacious because of the interaction of this disease with biological, environmental, and social determinants [24, 27]. Given the growing prevalence of DM in Mexico, it is likely that this chronic disease contributes to an increase in TB rates by increasing the host's susceptibility [28]. In addition, according to National Health Survey data from 2012, more than half of the individuals with DM (56.94%) came from low socioeconomic levels, and 16% did not have health insurance [3]. These data suggest that individuals who have DM and who live in poverty are exposed to previously known risks for TB, including a higher probability of being in contact with individuals who have active TB, a higher probability of living and/or working in overcrowded or ill ventilated conditions, a higher probability of food insecurity, less knowledge or empowerment regarding the need to adopt healthy habits (tobacco and alcohol use, diet), and limited access to good-quality health care services [29].

The increase of TB associated with DM rates occurred for all age groups during the study period. It is noticeable that TB associated with DM rates increased even among individuals younger than 40 years of age. This trend among younger individuals agrees with the increasing prevalence of DM among individuals 40 years old and younger (1.8% in 1993 to 5.8% in 2006) that has been observed in the National Health Surveys [19].

Although the physiopathology of TB susceptibility in patients with DM remains to be clarified, changes in the immune system have been described, including alterations in the complement pathway in patients with DM [30], increases in type 1 innate cytokines [31, 32], a reduction in the activation of alveolar macrophages [33], and increased IL-10 producing ability [34, 35]. Other authors have reported a reduction in Th1 cytokines [36]. Based on murine experiments, it has been suggested that TB susceptibility in DM can cause a delay in the initiation and expression of adaptive immunity [37]. In a recent review, the authors suggested that the interaction between the host and *M. tuberculosis* can be explained by the weakening of innate immunity followed by a hyper-reactive cell response [28].

Our data indicate that a prior diagnosis of DM is associated with treatment failure, which coincides with prior studies that have described negative outcomes among patients with TB and DM [6, 7]. The reason for this poor prognosis may be explained by abnormalities among patients with DM that affect immune response, including hyperglycaemia, microangiopathy, and alterations in renal function [28, 38, 39]. Furthermore, patients with DM have lower

plasma concentrations of isoniazid and rifampin compared with patients without DM [40]. When we examined modification of the association between DM and treatment failure by sex, we found statistically significant evidence of interaction. When we stratified by sex, results showed increased adjusted odds for failure for both men and women. Sex and the other variables (age, previous treatment and malnutrition) that were included in our multivariate models have previously been associated with treatment failure [41–43].

Our finding that DM patients were more likely to harbour MDR strains supports previous findings, including a study conducted among Mexican residents of the border with the United States [44, 45]. Official Mexican guidelines recommend AST only on patients suspected to harbour drug resistant isolates. Selection for AST may have introduced a bias towards patients with different distribution of risk factors for treatment failure when compared with all pulmonary patients included in the Registry. We did not document association between previous diagnoses of DM and treatment failure among the subgroup of patients with AST, most probably because these patients differed in important variables including age, DM, and treatment for a previous TB episode from patients without AST as shown in S8 Table. This hypothesis is supported by a previous finding of our group where we conducted AST in all the study population and found that DM, previous treatment and MDR were independently associated to treatment failure [7].

Study strengths

The study strengths include the following: 1) a population-based design that extended over a decade; 2) large study population; 3) among most patients (85.65%), diagnosis of TB was confirmed through sputum AFB smear or culture, and 4) the association between DM and treatment failure was adjusted for relevant variables.

Study limitations

The limitations of this study are inherent to its design based on the National Tuberculosis Registry. We may have underestimated the real frequency of DM as the prevalence of DM was based on self-reporting of diagnosis by a physician. This method has been found to be adequate for epidemiological studies, although it underestimates the real frequency of DM by approximately 20% [14]. We did not have information on variables that would have been important to adjust for with regard to the association between DM and treatment outcome (*e.g.*, blood glucose and glycosylated haemoglobin levels, time since DM diagnosis and medication). The study also does not reflect the long-term evolution of DM control as we did not measure metabolic control or complications. Finally, because information on antimicrobial susceptibility was available for only 1.23% of patients, we used information on prior treatment as a surrogate for AST in multivariable models.

Conclusions

Our data indicate that the growing DM epidemic has impacted the frequency of pulmonary TB rates in Mexico. In addition, our data suggest that patients who suffer from both conditions exhibit a higher likelihood of therapeutic failure. These data indicate that DM prevention and control strategies should be integrated into TB control programs, and vice-versa, and their effectiveness should be carefully evaluated. The association between these diseases brings the risk of global dissemination and could have serious implications on the United Nations Millennium Goals compliance [25].

Supporting Information

S1 Table. Characteristics of pulmonary TB patients according to availability of information on prior diagnosis of DM, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

S2 Table. Trends of pulmonary TB incidence rate according to prior diagnosis of DM and age group, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

S3 Table. Characteristics associated to DM by crude and adjusted analyses, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

S4 Table. Characteristics of pulmonary TB patients according to MDR TB, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

S5 Table. Characteristics associated to MDR TB by crude and adjusted analyses, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

S6 Table. Characteristics of pulmonary TB patients according to treatment failure, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

S7 Table. Characteristics associated to treatment failure by crude and adjusted analyses, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

S8 Table. Characteristics of pulmonary TB patients according to availability of antimicrobial susceptibility tests, Mexico 2000–2012.

(DOCX)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: GDS LGG MCJ JFGR HLG APDL JSO. Analyzed the data: GDS LGG PCH LFR EFG AH VMOB RMC NMR RBS. Contributed reagents/materials/analysis tools: EFG AH JAS MDLMO MEJC. Wrote the paper: GDS LGG MCJ PCH LFR VMOB RMC NM RBS. Revision of the article for important intellectual content: EFG AH JAS MDLMO JFGR HLG APDL JSO MEJC. Reviewed and approved the final manuscript: GDS LGG MCJ PCH LFR EFG AH VMOB RMC JAS MDLMO NMR RBS JFGR HLG APDL JSO MEJC.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO Report 2013. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. Accessed 2013 Dec.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2013. Available: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Accessed 2014 Jul.
3. 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. PMID: [24626688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24626688/)
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Fifth edition, 2011. Available: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Accessed 2012 Jul.

5. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine*. 2008; 5(7):e152. Epub 2008/07/18. doi: [10.1371/journal.pmed.0050152](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152) PMID: [18630984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18630984/); PubMed Central PMCID: PMC2459204.
6. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Medicine*. 2011; 9:81. Epub 2011/07/05. doi: [10.1186/1741-7015-9-81](https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81) PMID: [21722362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21722362/); PubMed Central PMCID: PMC3155828.
7. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervet LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013; 68(3):214–20. Epub 2012/12/20. doi: [10.1136/thoraxjnl-2012-201756](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201756) PMID: [23250998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23250998/); PubMed Central PMCID: PMC3585483.
8. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para la vigilancia epidemiológica. Diario Oficial de la Federación, Mexico, 1994.
9. Ferreira-Guerrero E, Velazquez-Monroy O. Manual del sistema de vigilancia epidemiológica de tuberculosis. 2nd ed. Mexico City: Secretaría de Salud; 1994.
10. 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.
11. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. Diario Oficial de la Federación, 2000.
12. Pfyffer G, Palicova F. Mycobacterium: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. In: Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warrack D, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington D.C.: ASM Press; 2011. p. 472–502.
13. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud 2000. Vivienda, población y utilización de servicios de salud. Available: www.insp.mx/ensa/ensa_tomo1.pdf. Accessed 2015 Apr.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Self-reported prevalence of diabetes among Hispanics—United States, 1994–1997. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1999; 48(1):8–12. Epub 1999/02/05. PMID: [9933122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933122/).
15. Gutiérrez J, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
16. Barquera S, Tovar-Guzman V, Campos-Nonato I, Gonzalez-Villalpando C, Rivera-Dommarco J. Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic transition analysis. *Archives of Medical Research*. 2003; 34(5):407–14. Epub 2003/11/07. doi: [10.1016/S0188-4409\(03\)00075-4](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(03)00075-4) PMID: [14602508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14602508/).
17. 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, 2005.
18. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Censos y conteos de población y vivienda. Available: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/Proyectos/ccpv/>. Accessed 2013 Mar.
19. Villalpando S, Shamah-Levy T, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993–2006. *Salud Publica Mex*. 2010; 52 Suppl 1:S72–9. PMID: [20585732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585732/).
20. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia Md Mde L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care*. 2004; 27(7):1584–90. PMID: [15220232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220232/).
21. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, Whitney E, Perez A, Smith B, et al. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiology and Infection*. 2007; 135(3):483–91. Epub 2006/07/26. doi: [10.1017/S0950268806006935](https://doi.org/10.1017/S0950268806006935) PMID: [16863600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863600/); PubMed Central PMCID: PMC2870584.
22. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Istrian E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2006; 10(6):696–700. Epub 2006/06/17. PMID: [16776459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16776459/).
23. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2006; 10(1):74–9. Epub 2006/02/10. PMID: [16466041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16466041/).
24. Dye C, Bourdin Trunz B, Lonnroth K, Roglic G, Williams BG. Nutrition, diabetes and tuberculosis in the epidemiological transition. *PloS One*. 2011; 6(6):e21161. doi: [10.1371/journal.pone.0021161](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021161) PMID: [21712992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712992/); PubMed Central PMCID: PMC3119681.

25. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health*. 2007; 7:234. Epub 2007/09/08. doi: [10.1186/1471-2458-7-234](https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-234) PMID: [17822539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17822539/); PubMed Central PMCID: PMC2001194.
26. Jung RS, Bennion JR, Sorvillo F, Bellomy A. Trends in tuberculosis mortality in the United States, 1990–2006: a population-based case-control study. *Public Health Reports*. 2010; 125(3):389–97. Epub 2010/05/04. PMID: [20433033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20433033/); PubMed Central PMCID: PMC2848263.
27. Murray M, Oxlade O, Lin HH. Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 15 Suppl 2:S64–70. doi: [10.5588/ijtld.10.0535](https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0535) PMID: [21740661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21740661/).
28. Restrepo BI, Schlesinger LS. Host-pathogen interactions in tuberculosis patients with type 2 diabetes mellitus. *Tuberculosis*. 2013; 93 Suppl:S10–4. doi: [10.1016/S1472-9792\(13\)70004-0](https://doi.org/10.1016/S1472-9792(13)70004-0) PMID: [24388642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388642/).
29. Lonnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Ravigliione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*. 2009; 68(12):2240–6. doi: [10.1016/j.socscimed.2009.03.041](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041) PMID: [19394122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394122/).
30. Gomez DI, Twahirwa M, Schlesinger LS, Restrepo BI. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control. *Tuberculosis*. 2013; 93(2):192–7. doi: [10.1016/j.tube.2012.10.003](https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.10.003) PMID: [23131496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131496/); PubMed Central PMCID: PMC3580120.
31. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, Salinas A, Rahbar MH, Mora F, et al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008; 47(5):634–41. doi: [10.1086/590565](https://doi.org/10.1086/590565) PMID: [18652554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18652554/); PubMed Central PMCID: PMC2900313.
32. Gonzalez Y, Herrera MT, Soldevila G, Garcia-Garcia L, Fabian G, Perez-Armendariz EM, et al. High glucose concentrations induce TNF-alpha production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC Immunology*. 2012; 13:19. doi: [10.1186/1471-2172-13-19](https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-19) PMID: [22500980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500980/); PubMed Central PMCID: PMC3353220.
33. Wang CH, Yu CT, Lin HC, Liu CY, Kuo HP. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1999; 79(4):235–42. PMID: [10692992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10692992/).
34. Al-Attayah RJ, Mustafa AS. Mycobacterial antigen-induced T helper type 1 (Th1) and Th2 reactivity of peripheral blood mononuclear cells from diabetic and non-diabetic tuberculosis patients and Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated healthy subjects. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009; 158(1):64–73. Epub 2009/09/10. doi: [10.1111/j.1365-2249.2009.04000.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04000.x) PMID: [19737232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737232/); PubMed Central PMCID: PMC2759060.
35. Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Nutman TB, Babu S. Expansion of pathogen-specific T-helper 1 and T-helper 17 cells in pulmonary tuberculosis with coincident type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013; 208(5):739–48. Epub 2013/05/30. doi: [10.1093/infdis/jit241](https://doi.org/10.1093/infdis/jit241) PMID: [23715661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715661/); PubMed Central PMCID: PMC3733509.
36. Tsukaguchi K, Okamura H, Matsuzawa K, Tamura M, Miyazaki R, Tamaki S, et al. [Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus]. *Kekkaku: [Tuberculosis]*. 2002; 77(5):409–13. PMID: [12073618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12073618/).
37. Vallerskog T, Martens GW, Kornfeld H. Diabetic mice display a delayed adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Immunology*. 2010; 184(11):6275–82. doi: [10.4049/jimmunol.1000304](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000304) PMID: [20421645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20421645/); PubMed Central PMCID: PMC2874741.
38. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C, et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? *Chronic Illness*. 2007; 3(3):228–45. doi: [10.1177/1742395307081502](https://doi.org/10.1177/1742395307081502) PMID: [18083679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083679/).
39. 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. PMID: [4026990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4026990/).
40. Babalik A, Ulus IH, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildizi L, et al. Plasma concentrations of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013; 57(11):5740–2. doi: [10.1128/AAC.01345-13](https://doi.org/10.1128/AAC.01345-13) PMID: [23979746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979746/); PubMed Central PMCID: PMC3811326.
41. Hicks R, Padayatchi N, Shah N, Wolf A, Werner L, Sunkari V, et al. Malnutrition associated with unfavorable outcome and death among South African MDR-TB and HIV co-infected children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014; 18(9):1074–83. doi: [10.5588/ijtld.14.0231](https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0231) PMID: [25189555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25189555/).
42. Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, Jimenez-Corona A, Palacios-Martinez M, Balandrano-Campos S, et al. Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico. *Arch Intern Med*. 2000; 160(5):630–6. PMID: [10724048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10724048/).

43. Jimenez-Corona ME, Garcia-Garcia L, DeRiemer K, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B, et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax*. 2006; 61(4):348–53. PMID: [16449260](#).
44. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001; 120(5):1514–9. Epub 2001/11/20. PMID: [11713128](#).
45. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008; 40(11–12):888–93. Epub 2008/08/30. doi: [10.1080/00365540802342372](#) PMID: [18728934](#); PubMed Central PMCID: PMC2887603.

Carga de la enfermedad de tuberculosis pulmonar y diabetes tipo 2 en una cohorte de pacientes con tuberculosis. Orizaba, Veracruz, 1995-2014

Correspondencia:

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

Objetivo. Estudiar la carga de la enfermedad en población de Orizaba, Veracruz, de 1995 a 2014 para TB pulmonar y diabetes tipo 2 (DM2). **Material y métodos.** Estudio de carga de la enfermedad de una cohorte de pacientes con TB pulmonar en 12 localidades de la Jurisdicción Sanitaria No. VII en Orizaba, Veracruz, en el periodo 1995-2014. **Resultados.** Analizamos 1,054 pacientes con TB pulmonar reclutados y seguidos entre 1995 y 2014. La prevalencia de DM2 fue de 32.45%, 36.84% en mujeres y 29.34% en hombres. En la cohorte se perdieron 4,104.26 años de vida perdidos por muerte prematura (APMP) asociados a TB pulmonar, 1,428.28 en mujeres y 2,675.98 en hombres. Con relación a la DM2 se perdieron 2,421.8 APMP, 780.1 en mujeres y 1,641.7 en hombres. En cuanto a la discapacidad (AVD) por TB pulmonar se perdieron 213.0 años de vida asociados, 101.3 en mujeres y 111.7 en hombres. Mientras que asociados a DM2 se observó una disminución de 10.2 AVD, 5.0 en mujeres y 5.2 en hombres. En la cohorte se perdieron 7,211.5 años de vida saludable perdidos (AVISAs) por TB pulmonar y DM2, de los cuales 2,558.3 corresponden a mujeres y 4,653.3 a hombres. Con relación a la TB pulmonar se observó una pérdida de 4,510.3 AVISAs, 1,529.6 en mujeres y 2,980.7 en hombres. Mientras que asociadas a la DM2 se perdieron 2,701.2 AVISAs, 1,028.8 en mujeres y 1,672.5 en hombres. **Conclusión.** En la cohorte de pacientes con TB pulmonar, de 1995 a 2014, en la que 32.5% de los pacientes tienen DM2, al medir la carga de la enfermedad por estos dos padecimientos, 62.5% de la carga se asocia a TB pulmonar y 37.5% a DM2. Los hombres concentran 66.1% de la carga de TB y DM.

Palabras clave: Carga de la enfermedad; años de vida saludable (AVISAs); Tuberculosis pulmonar; Diabetes tipo 2; Orizaba, Veracruz.

Objective. To study the burden of disease for pulmonary TB and Diabetes Mellitus type 2 (DM2), in Orizaba, Veracruz from 1995 to 2014. **Material and methods:** Study of the burden of disease in a cohort of patients with pulmonary TB in 12 municipalities of the Sanitary Jurisdiction No. VII. In Orizaba, Veracruz, in the period from 1995 to 2014.

Results: We analyzed 1,054 patients with pulmonary TB recruited and followed from 1995 to 2014. The prevalence of DM2 was 32.45%, 36.84% in women and 29.34% in men. In the cohort there were 4,104.26 years of life lost (YLL) associated to pulmonary TB, 1,428.28 in women and 2,675.98 in men. Regarding DM2, there were 2,421.8 YLL, 780.1 in women and 1,641.7 in men. The years lived with disability (YLD) associated to pulmonary TB were 213.0, 101.3 in women and 111.7 in men. The YLD associated to DM were 10.2, 5.0 in women and 5.2 in men. In the cohort a total of 7,211.5 disability adjusted life years (DALY) were lost due to pulmonary TB and DM2, of which 2,558.3 were in women and 4,653.3 in men. When analyzed separately, there were 4,510.3 DALY associated to TB, 1,529.6 in women and 2,980.7 in men. Whereas associated to DM2 there were 2,701.2 DALY, 1,028.8 in women and 1,672.5 in men. **Conclusion:** In the cohort of pulmonary TB patients, from 1995 to 2014, 32.5% of patients had DM2. When analyzing the burden of disease of these two illnesses, 62.5% of the burden was associated to pulmonary TB and 37.5% to DM2. The majority of the burden of TB and DM was in men with 66.1%.

Key words: Burden of disease; disability adjusted live years (DALYs); Tuberculosis, pulmonary; Diabetes Mellitus, Type 2; Orizaba, Veracruz.

INTRODUCCIÓN

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido a la comorbilidad Tuberculosis (TB) y Diabetes (DM) como un problema que afecta a las poblaciones, principalmente en países de bajos y medianos ingresos. Ante la falta de evidencia suficiente para hacer recomendaciones, ha emitido recomendaciones provisionales que consisten en el trabajo colaborativo entre los programas de TB y DM existentes y en la detección bidireccional de pacientes con TB y DM, es decir, el tamizaje de DM en personas con TB y el tamizaje de TB en personas con DM.(1)

En personas que cursan con TB, en comparación con personas sin DM, las personas con DM tienen 3 veces más riesgo de desarrollar TB activa y cuando la desarrollan, el tiempo a la conversión en los resultados de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) es mayor, tienen mayor posibilidad de fracasar o fallecer durante tratamiento, recaer y tener TB multirresistente.(2, 3)

Se ha identificado la necesidad de generar evidencia sobre evaluación del impacto de la DM y la hiperglicemia en personas sin DM sobre el resultado de tratamiento y la muerte de los pacientes con TB, con el fin de mejorar el control de la TB y la DM.(4) Al respecto, un método para evaluar el impacto de las enfermedades es medir los años de vida saludable (AVISAs) perdidos, los cuales comprenden carga de la enfermedad por la mortalidad y discapacidad que ocasionan.

A nivel mundial, en personas de 50 a 69 años, los años de vida asociados a discapacidad (AVD) (*Disability-Adjusted Life Years*, DALY) debidos a DM ha pasado de 6.9 (Intervalo de incertidumbre (II) al 95% 6-8) a 4.9 (II95% 4-6), pasando del sétimo al quinto lugar, de acuerdo a su magnitud.(5) En América Latina, en 2004 la DM ocupó el octavo lugar en AVISAs, representando 2.7% de AVISAs perdidos. En la zona metropolitana marginada de México, en 2000-2007, la DM ocupó el segundo lugar como causa de AVISAs perdidos, con 5.5% de la carga global de la enfermedad, después de la depresión unipolar mayor (6.0%

de AVISAs).(6) La DM ocupa el tercer lugar entre las principales causas de APMP en las zonas Norte, Centro y Sur.(7)

En México, en el periodo 1990-2010, la TB ocupó el lugar 18 entre las principales causas de APMP en ambos sexos. En hombres, fue causa de 132,740 y 93,675 APMP en mujeres. En 2010, en el grupo de 25 a 49 años, la TB ocupó el lugar 15 de las principales causas de APMP en hombres, representando 1.1% de la carga de APMP. En el grupo de mujeres la TB se ubicó entre las primeras 15 causas de APMP.(7)

El objetivo de este estudio fue evaluar la carga de la enfermedad de la TB pulmonar y la DM tipo 2 en una cohorte de pacientes con TB atendidos en 12 municipios de la Jurisdicción Sanitaria VII en Orizaba, Veracruz, durante el periodo 1995-2014.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de carga de la enfermedad la TB pulmonar y DM tipo 2 en una cohorte de base poblacional de pacientes con TB pulmonar

El estudio tiene diseño de base poblacional que incluye sujetos de 12 localidades de la Jurisdicción Sanitaria No. VII en Orizaba, Veracruz, donde desde 1995 se conduce una cohorte de pacientes con TB. El sitio de estudio incluye las localidades Orizaba, Río Blanco, Nogales, Cd. Mendoza, Ixtaczoquitlan, Huiloapan, Ixhuatlancillo, Mariano Escobedo, Santa Ana Atzacan, Rafael Delgado, Tlilapan y San Andrés Tenejapan. Para este estudio se considerarán todos los casos de TB pulmonar incluidos desde 1995 hasta 2014.

En la cohorte se reclutan los pacientes diagnosticados con TB en el área de estudio, se realiza una historia clínica y se les ofrece prueba de VIH y consejería. A quienes aceptaron participar se les realizó la prueba, se le entregaron los resultados y, cuando fueron positivos, fueron referidos para recibir el tratamiento apropiado. Se han utilizado diferentes pruebas para VIH y todas aquellas positivas fueron confirmadas mediante

análisis de western blot.(8) Los pacientes diagnosticados con TB son referidos a las unidades de salud para recibir el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.(9, 10) A los participantes se les siguen anualmente a partir del término de su tratamiento antifímico. En los seguimientos anuales se estudia el estado vital del paciente, si ha tenido un nuevo episodio de TB registrado y si en ese momento tiene sintomatología respiratoria. Si el paciente tiene sintomatología respiratoria en ese momento, se solicitan tres muestras de esputo para descartar recaída de TB pulmonar. Cuando el paciente fallece, se obtiene el certificado de defunción y, previo consentimiento informado firmado, se realiza una entrevista a algún familiar cercano o persona que haya fungido como cuidador durante el último tiempo de vida del participante, de acuerdo al método publicado previamente.(11) Durante la entrevista se recaba información sobre algún nuevo episodio de TB pulmonar y si el paciente tuvo sintomatología de TB pulmonar antes de fallecer.

Entre marzo de 1995 y abril de 2014 realizamos búsqueda de casos pasiva con el apoyo de trabajadores de la salud en personas de 15 o más años que reportaran tos por más de 15 días. Las personas positivas a positivo a bacilos acidorresistentes (BAAR) con consentimiento informado fueron reclutadas de manera consecutiva. Realizamos cultivos de muestras de esputo positivas de 1995 al 2000, en muestras de esputo positivas y negativas de 2000 a 2005, y en muestras de todos los pacientes con historia de tratamiento previo de TB y en pacientes nuevos considerados de riesgo de MDR de 2005-2014. Definimos paciente con TB pulmonar de acuerdo a era positivo a bacilos acidorresistentes (BAAR) y/o cultivo.

Definimos paciente con DM tipo 2 si el participante refirió diagnóstico previo por un médico, tomaba medicamento hipoglucemiantes o insulina, o si tenía niveles de glucosa ≥ 200 mg/dl en pruebas de glucosa casual. Las determinaciones de glucosa fueron realizadas con Synchron CX5 Delta analyser (Beckman Coulter).

Analizamos los datos por sexo y grupos de edad de 15-49 años, 50-69 años y 70 y más años. Estimamos los siguientes indicadores:

Tasas de mortalidad

Estimamos las tasas de mortalidad de TB pulmonar, DM tipo 2 y otras causas por sexo y grupos de edad. Utilizamos como numerador el número de muertes y como denominador el número de pacientes en la corte, de acuerdo al sexo y grupo de edad correspondiente. Las tasas se expresan en proporciones.

Años de Vida Perdidos por Muerte Prematura (APMP)

Para estimar los APMP debidos a TB pulmonar y a DM tipo 2 partimos de los pacientes de la cohorte reclutados entre 1995 y 2014 que fallecieron. De los certificados de estos pacientes obtuvimos las causas inmediata, antecedente e inicial o fundamental de muerte.

Con la información del certificado de defunción y la entrevista a algún cuidador reasignamos la causa de muerte. En el caso de muerte por TB, definimos “muerte atribuida a TB” si era posible identificar al menos dos de los siguientes tres criterios: 1) muerte por TB como causa principal en el certificado de defunción; 2) entrevista con un cuidador o familiar cercano que identifique antes de fallecer, el paciente tuvo dos o más de los síntomas cardinales de TB; 3) resultado de BAAR o cultivo positivo al momento de la defunción.

Para el caso de muerte debida a DM, de manera similar a la definición de muerte atribuida a TB, consideramos las muertes atribuidas a DM tipo 2 con base en alguno de los siguientes criterios: 1) muerte por DM tipo 2 como causa de muerte en el certificado de defunción, o 2) haber tenido diagnóstico de DM tipo 2 por un médico y muerte por insuficiencia renal en el certificado de defunción.

Estimamos la esperanza de vida por sexo y grupo de edad. Obtuvimos los APMP multiplicando el número de muertes para cada grupo de edad por la esperanza de vida de ese grupo de edad en los pacientes de la cohorte.

Años de vida asociados a discapacidad (AVD)

Estimamos la carga debida a discapacidad a través de las secuelas o discapacidades de TB y DM en la población de estudio. De acuerdo a la lista de 235 discapacidades consideradas en el estudio de carga de la enfermedad 2013, la complicación asociada a TB es condiciones de salud, considerando consecuencias funcionales y síntomas infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las complicaciones asociadas a DM son pie diabético, neuropatía diabética, enfermedad renal crónica, enfermedad renal en etapa terminal con trasplante de riñón y enfermedad renal en etapa terminal en diálisis. Utilizamos los pesos ajustados o ponderadores de 2013, los cuales se construyeron a partir de una encuesta aplicada a hogares en 5 países y de una encuesta electrónica en 175 países entre 2009 y 2011. En la encuesta se comparaban asociados.(12)

Para considerar la simultaneidad de las discapacidades utilizamos los ponderadores de manera multiplicativa de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Discapacidad acumulada DM} = 1 - [(1 - DW_{\text{Tuberculosis sin infección por VIH}}) * (1 - DW_{\text{Tuberculosis con infección por VIH}}) * (1 - DW_{\text{Pie diabético}}) * (1 - DW_{\text{Neuropatía diabética}}) * (1 - DW_{\text{Enfermedad renal crónica}}) * (1 - DW_{\text{Enfermedad renal en fase terminal con trasplante}}) * (1 - DW_{\text{Enfermedad renal en fase terminal con diálisis}})]$$

Donde, DW es el peso ajustado o ponderador correspondiente.

Posteriormente estimamos el peso por discapacidad ajustado para cada persona. Finalmente obtuvimos el peso de discapacidad ajustada para cada discapacidad con la siguiente fórmula:

Comorbilidad ajustada de discapacidad= Suma de pesos de todos los sujetos por esa discapacidad / No. de sujetos que presentaron la discapacidad

Los pesos ajustados y no ajustados se describen en el cuadro 1.

Cuadro1. Pesos ajustados y no ajustados por discapacidad.

Discapacidad	Pesos no ajustados*	Pesos ajustados
Tuberculosis sin infección por VIH	0.333	0.329
Tuberculosis con infección por VIH	0.408	0.100
Pie diabético	0.020	0.011
Neuropatía diabética	0.133	0.051
Enfermedad renal crónica	0.104	0.014
Enfermedad renal en fase terminal con trasplante	0.024	0.005
Enfermedad renal en fase terminal en diálisis	0.571	0.203

* Ponderadores de discapacidad utilizados en el estudio de carga global de la enfermedad 2013.(12)

Utilizamos la comorbilidad ajustada para estimar los AVDs de cada comorbilidad por sexo y grupo de edad, para los cual usamos la siguiente fórmula:

AVDs= Prevalencia * Peso por discapacidad ajustado

Para obtener los AVD por TB sumamos las discapacidades relacionadas con TB y para obtener los AVD por DM sumamos las relativas a DM. Obtuvimos los AVD atribuidos a la comorbilidad TB pulmonar-DM tipo 2 al sumar los AVD por TB y DM.

Años de vida saludables (AVISAs) perdidos

Estimamos el indicador AVISAs perdidos, para lo cual calculamos los APMP y los AVD.

Aspectos éticos

Este estudio, así como los protocolos que han permitido dar seguimiento a la cohorte de estudio han sido sometidos y aprobados por el Comité de Ética en Investigación del INSP. Todos los participantes han firmado Carta de Consentimiento Informado.

RESULTADOS

Para este estudio incluimos en el análisis los datos de los pacientes con información sobre diagnóstico de DM tipo 2, VIH y las secuelas de DM.

Analizamos 1,054 pacientes con TB pulmonar reclutados y seguidos entre 1995 y 2014. La prevalencia de DM tipo 2 fue de 32.45%, 36.84% en mujeres y 29.34% en hombres. De las 408 defunciones, 26.96% (110/408) fueron debidas a TB pulmonar, 23.04% (94/408) a DM tipo 2 y 50% (204/408) a otras causas.

Mortalidad

En el periodo 1995-2014, la tasa de mortalidad general por cualquier causa fue de 0.39. La tasa de mortalidad es mayor en hombres (0.30) que en mujeres (0.45). En hombres y mujeres, la mortalidad aumenta conforme la edad, con tasas mayores en hombres en los grupos de 15-49 y 50-69 años.

La tasa de mortalidad general por TB pulmonar fue de 0.10. Las mujeres tuvieron una tasa ligeramente menor (0.08) que los hombres (0.12). En las mujeres la tasa fue constante en los diferentes grupos de edad, mientras que en hombres el grupo de 15-49 años tuvo una tasa mayor (0.14). La tasa de mortalidad general por DM tipo 2 fue de 0.09, igual a la observada en hombres y mujeres. En mujeres, la tasa es mayor conforme aumenta la edad y en las tasas correspondientes a hombres las tasas no se observa un patrón definido. La tasa de mortalidad general por causas diferentes a TB pulmonar y DM tipo 2 fue de 0.19.

La tasa en hombres fue mayor (0.24) que en mujeres (0.13) y en ambos grupos la tasa aumentó conforme a la edad (Cuadro 2).

Cuadro 2. Tasas de mortalidad* por edad, sexo y causa. Cohorte de pacientes con TB pulmonar, Orizaba, Veracruz, México, 1995-2014

Grupo de Edad (años)	Número de pacientes en el periodo de estudio	Causas de muerte							
		Cualquier causa		Tuberculosis pulmonar		Diabetes tipo 2		Otras causas	
		Número de muertes	Tasa de mortalidad	Número de muertes	Tasa de mortalidad	Número de muertes	Tasa de mortalidad	Número de muertes	Tasa de mortalidad
Todos									
15-49	451	121	0.27	51	0.11	17	0.04	51	0.11
50-69	369	155	0.42	36	0.10	46	0.12	76	0.21
70+	234	132	0.56	23	0.10	31	0.13	77	0.33
Total	1054	408	0.39	110	0.10	94	0.09	204	0.19
Mujeres									
15-49	199	29	0.15	15	0.08	4	0.02	9	0.05
50-69	149	52	0.35	12	0.08	17	0.11	22	0.15
70+	89	50	0.56	7	0.08	18	0.20	24	0.27
Total	437	131	0.30	34	0.08	39	0.09	55	0.13

Hombres									
15-49	252	92	0.37	36	0.14	13	0.05	42	0.17
50-69	220	103	0.47	24	0.11	29	0.13	54	0.25
70+	145	82	0.57	16	0.11	13	0.09	53	0.37
Total	617	277	0.45	76	0.12	55	0.09	149	0.24

* Las tasas se expresan en proporciones.

APMP, AVD y AVISAs perdidos por TB pulmonar y DM tipo 2 (TB pulmonar-DM tipo 2)

En pacientes con TB pulmonar, en el periodo 1995-2014, se perdieron 6,988.3 APMP por TB pulmonar-DM tipo 2, de los cuales 35.1% (2,452.1/6,988.3) corresponden a mujeres y 64.9% (4,536.3/6,988.3) a hombres. Se perdieron 223.2 AVD, con distribución similar entre mujeres (106.3 AVD) y hombres (116.9 AVD). En la cohorte se perdieron 7,211.5 AVISAs por TB pulmonar-DM tipo 2, de los cuales 64.5% AVISAs (4,653.2/7,211.5) corresponden a hombres y 35.5% (2,558.3/7,211.5) a mujeres. En el grupo de 15-49 años se pierde la mayoría de los AVISAs asociados a TB pulmonar-DM tipo 2 (4,125.4/7,211.5) con 57.2%, seguido por el de 50-69 (2,469.0/7,211.5), y 70 y más años (617.1/7,211.5), con 34.2% y 8.6%, respectivamente (Cuadro 3).

Cuadro 3. APMP, AVD y AVISAs perdidos por tuberculosis pulmonar y diabetes tipo 2.

Cohorte de pacientes con tuberculosis, Orizaba, Veracruz, México, 1995-2014.

Grupo de edad (años)	Años de vida perdidos por muerte prematura (APMP)		Años de vida asociados a discapacidad (AVD)		Años de vida saludable (AVISAs) perdidos	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
General						
15-49	4,012.8	57.4	112.6	50.4	4,125.4	57.2
50-69	2,394.9	34.3	74.2	33.2	2,469.0	34.2
70 y más	580.7	8.3	36.4	16.3	617.1	8.6
Total	6,988.3	100.0	223.2	100.0	7,211.5	100.0
Mujeres						
15-49	1,214.2	49.5	57.7	54.3	1,272.0	49.7
50-69	920.0	37.5	34.0	32.0	954.0	37.3
70 y más	317.9	13.0	14.5	13.6	332.4	13.0
Total	2,452.1	35.1*	106.3	47.6*	2,558.3	35.5*
Hombres						

15-49	2,798.6	61.7	54.9	46.9	2,853.4	61.3
50-69	1,474.9	32.5	40.1	34.3	1,515.0	32.6
70+	262.8	5.8	21.9	18.7	284.7	6.1
Total	4,536.3	64.9*	116.9	52.4*	4,653.2	64.5*

APMP, Años de vida perdidos por muerte prematura; AVD, Años de vida asociados a discapacidad; AVISAs, Años de vida saludable.

* Porcentaje respecto al total general.

APMP, AVD y AVISAs perdidos por tuberculosis pulmonar

Se perdieron 4,510.3 APMP por TB pulmonar, de los cuales 33.9% (1,529.6/4,510.3) corresponden a mujeres y 66.1% (2,980.7/4,510.3) a hombres. Se perdieron 213.0 años asociados a discapacidad por TB pulmonar, con distribución similar entre mujeres (101.3 AVD) y hombres (111.7 AVD). En la cohorte se perdieron 4,510.3 AVISAs por TB pulmonar, de los cuales 33.9% AVISAs (1,529.6/4,510.3) corresponden a mujeres y 66.1% (2,980.7/4,510.3) a hombres. En el grupo de 15-49 años se perdió la mayoría de los AVISAs (3,124.5/4,510.3) con 69.3%, seguido por el de 50-69 (1,117.9/4,510.3), y 70 y más años (267.9/4,510.3), con 24.8% y 5.9%, respectivamente (Cuadro 4).

Cuadro 4. APMP, AVD y AVISAs perdidos por tuberculosis pulmonar. Cohorte de pacientes con tuberculosis, Orizaba, Veracruz, México, 1995-2014.

Grupo de edad (años)	Años de vida perdidos por muerte prematura (APMP)		Años de vida asociados a discapacidad (AVD)		Años de vida saludable (AVISAs) perdidos	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
General						
15-49	3,014.7	70.2	109.8	51.6	3,124.5	69.3
50-69	1,048.6	24.4	69.3	32.5	1,117.9	24.8
70 y más	234.0	5.4	33.9	15.9	267.9	5.9
Total	4,297.2	100.0	213.0	100.0	4,510.3	100.0

Mujeres						
15-49	958.6	67.1	56.1	55.4	1,014.7	66.3
50-69	380.7	26.7	32.0	31.6	412.7	27.0
70 y más	89.0	6.2	13.2	13.0	102.2	6.7
Total	1,428.3	33.0*	101.3	47.6*	1,529.6	33.9*
Hombres						
15-49	2,056.1	71.7	53.7	80.4	2,109.8	70.8
50-69	667.9	23.3	37.3	55.8	705.2	23.7
70 y más	145.0	5.1	20.7	31.1	165.7	5.6
Total	2,869.0	67.0*	111.7	52.4*	2,980.7	66.1*

APMP, Años de vida perdidos por muerte prematura; AVD, Años de vida asociados a discapacidad; AVISAs, Años de vida saludable.

* Porcentaje respecto al total general.

APMP, AVD y AVISAs perdidos por diabetes tipo 2

Se perdieron 2,691.1 APMP por DM tipo 2, de los cuales 38.0% (1,023.8/2,691.1) corresponden a mujeres y 62.0% (1,667.3/2,691.1) a hombres. Se perdieron 10.2 años por discapacidad asociada a DM tipo 2, con distribución similar entre mujeres (5.0 AVD) y hombres (5.2 AVD). En la cohorte se perdieron 2,701.3 AVISAs por DM tipo 2, de los cuales 38.1% AVISAs (1,028.8/2,701.3) corresponden a mujeres y 61.9% (1,672.5/2,701.3) a hombres. La mitad de los AVISAs perdidos (1,351.2/2,701.3) atribuidos a DM tipo 2 se pierden en el grupo de 50-69 años seguido por el grupo de 15-49 con 37.1% (1,000.9/2,701.3) y el de 70 y más años con 12.9% (349.2/2,701.3) (Cuadro 5).

Cuadro 5. APMP, AVD y AVISAs perdidos por diabetes tipo 2. Cohorte de pacientes con tuberculosis, Orizaba, Veracruz, México, 1995-2014.

Grupo de edad	Años de vida perdidos por muerte prematura	Años de vida asociados a discapacidad (AVD)	Años de vida saludable (AVISAs) perdidos
---------------	--	---	--

(años)	(APMP)					
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
General						
15-49	998.1	37.1	2.8	27.3	1,000.9	37.1
50-69	1,346.3	50.0	4.9	47.9	1,351.2	50.0
70 y más	346.7	12.9	2.5	24.8	349.2	12.9
Total	2,691.1	100.0	10.2	100.0	2,701.3	100.0
Mujeres						
15-49	255.6	25.0	1.6	32.4	257.2	25.0
50-69	539.3	52.7	2.0	40.7	541.3	52.6
70 y más	228.9	22.4	1.3	26.9	230.2	22.4
Total	1,023.8	38.0*	5.0	48.9*	1,028.8	38.1*
Hombres						
15-49	742.5	44.5	1.2	22.4	743.6	44.5
50-69	807.0	48.4	2.9	54.8	809.9	48.4
70 y más	117.8	7.1	1.2	22.9	119.0	7.1
Total	1,667.3	62.0*	5.2	51.1*	1,672.5	61.9*

APMP, Años de vida perdidos por muerte prematura; AVD, Años de vida asociados a discapacidad; AVISAs, Años de vida saludable.

* Porcentaje respecto al total general.

DISCUSIÓN

Estudiamos una cohorte de pacientes con TB pulmonar, de los cuales aproximadamente una tercera parte fue diagnosticada con DM antes del diagnóstico de TB o simultáneamente a este diagnóstico. En nuestra población de estudio, la muerte prematura contribuyó con 96.9% de los AVISAs perdidos. La causas de estas muertes fue mayormente por TB (61.5%) que por DM (38.5%). De igual forma, la carga por discapacidad es atribuida principalmente a TB (97.5% de los AVD), en contraste con 2.5%

atribuible a la DM. Los hombres contribuyen con la mayor parte de la carga de muerte prematura y AVISAs, mientras que los AVD se distribuyen de manera es ligeramente mayor en hombres. La carga de la enfermedad por TB es mayor en el grupo de 15-49 años, seguidos por los de 50-69 años y 70 y más años de edad, tanto en hombres como en mujeres. La carga por DM fue mayor en las personas de 50-69 años, seguidas por las de 15-49, y 70 y más años.

Tuberculosis

Los hallazgos de nuestra cohorte en cuanto a APMP por TB coinciden con los datos sobre México del Reporte Global de Carga de Enfermedad.(7) De acuerdo a estos autores a nivel nacional, en 2010, la TB ocupó el duodécimo lugar como causa de APMP en la región Norte del país, con 1.3% de la carga de la carga por mortalidad, pero no figuró entre las primeras 15 en las regiones Centro ni Sur. También coinciden en lo que se refiere a la carga de enfermedad de acuerdo a sexo. En la publicación citada, los hombres tuvieron mayor proporción de APMP asociados a TB. En 2010 la TB se ubicó en el lugar 15 de las causas de APMP en hombres, pero no formó parte de las 15 principales causas de APMP en las mujeres.(7) Nuestros datos indican un mayor porcentaje de APMP en las edades más jóvenes tanto en hombres como mujeres. Estos datos corresponden a lo descrito para México y a nivel global en 2015 donde se observa que el mayor porcentaje de APMP corresponde a las personas de 70 años y más.(13)

En México, en 2010, la TB no se encontró entre las 15 primeras causas de AVD.(7) En México, de acuerdo al grupo de Carga Global de Enfermedad (Global of Burden Disease, GBD por sus siglas en inglés), esta enfermedad pasó del lugar 18 (1990) al 17 (2015). Los hombres presentaron mayor porcentaje de AVD tanto a nivel global como en México. En nuestro estudio, presentaron porcentaje ligeramente mayor que las mujeres de AVD (52.4% versus 47.6%). En lo que se refiere a los grupos de edad, tanto a nivel global como en México el mayor porcentaje de AVD los presentan los más jóvenes, dato concordante con nuestro estudio.(13)

En México, en 2010, la TB no se encontró entre las 15 primeras causas de AVISAs perdidos por sexo, grupo de edad ni región.(7) En México, de 2000 a 2015, en personas de 15-49 años, la TB e infección por VIH ha permanecido en el doceavo lugar.(13)

De acuerdo al grupo GBD, el porcentaje de AVISAs es mayor en hombres que en mujeres, datos que coinciden con lo encontrado por nosotros. En lo que se refiere a los grupos de edad, tanto a nivel global como en México el mayor porcentaje de AVISAs los presentan los más jóvenes, dato concordante con nuestro estudio. (13)

Diabetes

En nuestro estudio, dado que la población de estudio corresponde a pacientes con TBP y no a población general el total de APMP, AVD y AVISAs no son comparables con los datos a nivel global o nacional. En lo que se refiere a la distribución por sexo, observamos en nuestro estudio que los hombres presentaron un mayor porcentaje de APMP, dato que refleja la distribución por sexo y otras características en nuestra población de estudio. Esto contrasta con los datos a nivel global y nacional, donde la mayor proporción de APMP se presenta en mujeres. En cuanto a la distribución por edad, nuestros datos muestran que la mayor carga de APMP está en el grupo de edad de 50 a 69 años. Esta distribución coincide con los datos globales y nacionales del GBD.(13) Creemos que esta coincidencia la explica el que la proporción de pacientes con DM es alta tanto en nuestra cohorte como en la población global y nacional. La comparación en cuanto a la proporción de impacto en la discapacidad de acuerdo a sexo entre nuestro estudio y los datos globales y nacionales encontramos que nuestros datos mostraron que la carga en hombres fue ligeramente mayor (51.1% versus 48.9%) lo cual coincide con lo informado a nivel global y nacional.(13) En cuanto a los grupos de edad, nuestro estudio mostró mayor impacto sobre discapacidad en el grupo de 50 a 69 años, observación similar a lo que informa el GBD a nivel global y nacional. En lo que concierne al impacto sobre AVISAs encontramos que nuestros datos la mayor proporción de AVISAs ocurrió en hombres (61.9% versus

38.1%), lo cual no concuerda con lo informado a nivel global y nacional.(13) En cuanto a la distribución por grupo de edad, en nuestro estudio observamos que la mayor proporción de AVISAs en el grupo de 50 a 69 años coinciden con los datos globales y nacionales.(13)

Las causas del aumento de la incidencia de TB en personas con DM son múltiples. Aunque la susceptibilidad a TB en pacientes con DM está aún por esclarecerse, se han descrito cambios en el sistema inmune como cambios en la vía del complemento en pacientes con DM,(14) aumento en citoquinas innatas tipo 1 (15, 16), reducción en los macrófagos alveolares (17) y aumento en la capacidad de producción de IL-10 (18, 19). Otros autores han reportado reducción en las citoquinas Th1 (20). Se ha sugerido, mediante modelos murinos, que la susceptibilidad a la TB en pacientes con DM se debe a un retraso en la activación de la inmunidad adaptativa (21). De acuerdo a una revisión reciente, se sugiere que la infección por *M. tuberculosis* se puede deber a una menor activación de la inmunidad innata seguida de una respuesta celular híper reactiva.(22) La DM afecta la inmunidad celular al alterar la función y activación de los macrófagos, monocitos, y linfocitos además de generar microangiopatía pulmonar, insuficiencia renal y deficiencias nutricionales (23-25), aunado a esto los niveles sostenidos de hiperglicemia parecen tener un mayor riesgo de contraer TB comparado con los que mantienen niveles controlados, lo cual sugiere que el descontrol metabólico juega un importante papel en la interacción entre ambas enfermedades (23-27).

En este estudio hemos incluido también algunas discapacidades asociados a la diabetes. La enfermedad renal crónica es una de las principales complicaciones de la DM2 ya que el 40% de los pacientes desarrollan nefropatía diabética. El fundamento fisiopatológico para el daño renal es directamente por la hiperglicemia que produce un aumento de la proteína C, productos finales de la glicación y síntesis de diacilglicerol. Esto conlleva a daño hemodinámico, hiperfiltración glomerular y microalbuminuria.(28) La enfermedad vascular periférica en pacientes con diabetes es una de las principales causas de discapacidad, la claudicación intermitente condiciona pérdida de la movilidad, isquemia

con formación de úlceras que aunado a la neuropatía periférica puede llevar a la amputación de un miembro inferior. En pacientes con DM tipo 2 la enfermedad vascular periférica es un indicador de riesgo cardiovascular, lo cual es la primera causa de mortalidad en esta población. La exposición prolongada a niveles altos de glucosa condiciona un desbalance en los niveles de NO y acumulación de especies reactivas de oxígeno lo que condiciona cambios endoteliales favoreciendo un ambiente aterosclerótico y protrombótico. (29-31) Finalmente, consideramos también la neuropatía periférica diabética, la cual es causada al igual que otras complicaciones de la diabetes, por el estrés oxidativo, activación de proteína cinasa C y productos finales de la glicación, entre otros factores activados por la hiperglicemia constante, que causan una alteración en la función de las terminaciones nerviosas.(32) Esto paulatinamente conlleva a una pérdida de la sensibilidad en las extremidades distales, lo que condiciona que el paciente pueda sufrir lesiones y ulceraciones que en el 80% de los casos terminan en amputación.(33) Esto condiciona una disminución en la calidad de vida del paciente y una grave discapacidad.

Asimismo, al lograr un mejor control de la DM en pacientes con TB probablemente se lograría disminuir AVISAs ya que como lo demostramos un estudio piloto realizado por nuestro grupo se logra un mejor resultado de tratamiento.(34)

Para el 2012 la fracción atribuible poblacional de pacientes con DM entre casos de TB en adultos se estimó en 15%, mientras que el número de casos de adultos con TB asociados a DM es de 1,042,000, un número levemente menor al observado para la asociación de VIH con TB. El riesgo de adquirir TB debido a la DM es comparable a la asociación que se ha encontrado en otros estudios para la TB y VIH pero debido a que las tasas de diabetes en algunas regiones son mucho más grandes que las tasas de VIH, el impacto de la DM en la incidencia de TB es mayor que el de VIH.(35)

Debido a la creciente epidemia de DM, es necesario aumentar las estrategias y programas de prevención de DM y de control de TB and medir la carga de la enfermedad en poblaciones en las que se pongan en práctica estas medidas. La asociación de ambas enfermedades genera una amenaza latente para el control de la TB y alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sustentable de las Naciones Unidas (36)

Limitaciones y fortalezas del estudio

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Algunas de ellas están relacionadas al método de medición de la carga de enfermedad. La medición de los AVD tiene la limitante que se basa en cuestionarios cualitativos que investigan el impacto que puede tener un padecimiento sobre la calidad de vida del encuestado. Una limitante de este estudio es que sólo estamos midiendo la carga de la mortalidad y discapacidad ocasionada por la TB y la DM, quedando fuera de nuestro estudio otras etiologías. Por otro lado, pudimos haber dejado de consignar defunciones en pacientes que hubieran cambiado de residencia o que se hubieran perdido al seguimiento. Sin embargo el porcentaje de pacientes de quienes no tenemos información lo hemos disminuido ya que los pacientes se visitan anualmente en sus domicilios para investigar el estado vital y contrastamos la información sobre defunciones con los certificados obtenidos por el Registro Civil. Esto nos ha permitido que la proporción de pérdidas al seguimiento sea de aproximadamente 15%, lo cual está dentro de límites aceptables. Otro posible sesgo estaría en la forma de diagnóstico de la DM dado que aproximadamente una quinta parte de los pacientes desconoce su diagnóstico. Sin embargo, consideramos que este sesgo es improbable ya que además del diagnóstico por auto-reporte, basamos el diagnóstico de DM en lo referido por el paciente y/o el análisis de glucemia. También debe considerarse las limitantes que podría acarrear el diagnóstico de TB. Este diagnóstico se basó en el análisis bacteriológico por lo que tampoco consideramos que exista subdiagnóstico en el diagnóstico de TB. Tras el análisis de las discapacidades asociadas a DM, identificamos la necesidad de incorporar la retinopatía diabética. Se ha documentado que la complicación microvascular más frecuente en la DM tipo 2 es la retinopatía y se reconoce como un

signo de daño cardiovascular temprano.(37) La retinopatía se ha asociado con mayor uso de servicios médicos, días de estancia hospitalaria, disminución en productividad laboral, mayor riesgo cardiovascular y mortalidad, ajustando por otros factores de riesgo. (38, 39) Incorporar retinopatía diabética a las discapacidades evaluadas para la estimación de AVD mejoraría la estimación de la carga de discapacidad asociada a esta enfermedad.

La medición de la carga de la enfermedad a través de los AVISAs perdidos es una manera robusta de medir las implicaciones de una enfermedad, ya que es un indicador que generalmente se utiliza para poblaciones con fuentes de datos públicas. Este estudio mide la carga de la TB pulmonar y la DM tipo 2 en una cohorte de pacientes con TB, con 20 años de seguimiento, por lo que, además de medir el impacto de la TB en términos de mortalidad y discapacidad, permite medir el atribuido a DM. Medir la carga de la DM en pacientes con TB permite responder a una de las preguntas definidas como prioritarias para contribuir al control de la TB y la DM, de acuerdo a Harries y col.(4) En este estudio los datos provienen de un estudio de cohorte, lo cual asegura la calidad de la información y mejora la objetividad de los resultados. Evaluamos la carga considerando la coexistencia de las discapacidades asociadas a TB y DM, lo cual no ha sido reportado previamente.

Analizar la carga de enfermedad permite estimar el impacto que tendrían las medidas preventivas y de control sobre la asociación de ambas enfermedades evitando tanto mortalidad prematura como discapacidad. Por ejemplo, al lograr un mejor control de la DM, se prevendría que estos pacientes adquirieran tuberculosis. Un pobre control, mal tratamiento o la falta de diagnóstico de la DM representan una amenaza mucho más grande para la prevención y control de la DM de lo que se pensaba anteriormente. Por lo que este problema deberá ser atendido.

Conclusiones

En la cohorte de pacientes con TB, la cual tiene una prevalencia de 35.5% de DM, en el periodo 1995-2014, al medir la carga de la enfermedad por TB pulmonar y DM tipo 2,

62.5% de los AVISAs perdidos son atribuidos a TB y 37.5% a DM. La carga por discapacidad es generada principalmente por la TB, los hombres y el grupo de 15-49 años. La carga de la enfermedad atribuida a TB está dada principalmente por las personas de 15-49 años y la de DM las de 50-69 años de edad. Queda pendiente analizar los datos sólo de pacientes que tengan las comorbilidades TB y DM. Asimismo estudiar la carga de la enfermedad por TB y DM en pacientes con DM. Es necesario incorporar retinopatía diabética como discapacidad.

Referencias

1. WHO. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes 2011.
2. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine*. 2011;9:81-.
3. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214-20.
4. Harries AD, Murray MB, Jeon CY, Ottmani SE, Lönnroth K, Barreto ML, et al. Defining the research agenda to reduce the joint burden of disease from diabetes mellitus and tuberculosis. *Tropical Medicine & International Health*. 2010;15(6):659-63.
5. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(9):e1000150.
6. Dantés HG, Castro V, Franco-Marina F, Bedregal P, García JR, Espinoza A, et al. La carga de la enfermedad en países de América Latina. *Salud Pública de México*. 2011;53:s72-s7.
7. Lozano R, Gómez-Dantés H, Pelcastre B, Ruelas MG, Montañez JC, Campuzano JC, Franco F, González JJ. Carga de la enfermedad en México, 1990-2010. Nuevos resultados y desafíos. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública /Secretaría de Salud, 2014.
8. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación, Mexico, 2010. .
9. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2006, Para la prevención y control de la tuberculosis. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación, Mexico, 2013. Available in: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m006ssa23.html>.
10. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación, Mexico, 2013. Available in: http://diariooficial.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5321934&fecha=13/11/2013.
11. Garcia-Garcia Mde L, Ponce-De-Leon A, Garcia-Sancho MC, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martinez M, Fuentes J, et al. Tuberculosis-related deaths within a well-functioning DOTS control program. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(11):1327-33.
12. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *The Lancet Global Health*. 2015;3(11):e712-e23.
13. Global Health Data Exchange. Available in URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Consulted on February, 2017.
14. Gomez DI, Twahirwa M, Schlesinger LS, Restrepo BI. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control. *Tuberculosis*. 2013;93(2):192-7. Epub 2012/11/08.
15. Gonzalez Y, Herrera MT, Soldevila G, Garcia-Garcia L, Fabian G, Perez-Armendariz EM, et al. High glucose concentrations induce TNF-alpha production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC Immunol*. 2012;13:19.
16. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, Salinas A, Rahbar MH, Mora F, et al. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(5):634-41. Epub 2008/07/26.

17. Wang CH, Yu CT, Lin HC, Liu CY, Kuo HP. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis. *Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;79(4):235-42. Epub 2000/02/29.
18. Al-Attayah RJ, Mustafa AS. Mycobacterial antigen-induced T helper type 1 (Th1) and Th2 reactivity of peripheral blood mononuclear cells from diabetic and non-diabetic tuberculosis patients and Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated healthy subjects. *Clinical and experimental immunology*. 2009;158(1):64-73. Epub 2009/09/10.
19. Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Nutman TB, Babu S. Expansion of pathogen-specific T-helper 1 and T-helper 17 cells in pulmonary tuberculosis with coincident type 2 diabetes mellitus. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(5):739-48. Epub 2013/05/30.
20. Tsukaguchi K, Okamura H, Matsuzawa K, Tamura M, Miyazaki R, Tamaki S, et al. [Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus]. *Kekkaku : [Tuberculosis]*. 2002;77(5):409-13. Epub 2002/06/21.
21. Vallerskog T, Martens GW, Kornfeld H. Diabetic mice display a delayed adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Journal of immunology*. 2010;184(11):6275-82. Epub 2010/04/28.
22. Restrepo BI, Schlesinger LS. Host-pathogen interactions in tuberculosis patients with type 2 diabetes mellitus. *Tuberculosis*. 2013;93 Suppl:S10-4. Epub 2014/01/07.
23. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *European journal of immunology*. 2014;44(3):617-26. Epub 2014/01/23.
24. Restrepo BI, Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;106(2):191-9. Epub 2014/08/02.
25. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2010;15(11):1289-99. Epub 2010/10/20.
26. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PloS one*. 2015;10(3):e0121698. Epub 2015/03/31.
27. Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lonnroth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(11):1436-44, i. Epub 2011/09/10.
28. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 1:S30-3.
29. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):921-9.
30. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*. 2013;34(31):2436-43.
31. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
32. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(2):160-73; quiz 75-6.
33. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. 2005;28(4):956-62.

34. Castellanos-Joya M, Delgado-Sanchez G, Ferreyra-Reyes L, Cruz-Hervert P, Ferreira-Guerrero E, Ortiz-Solis G, et al. Results of the implementation of a pilot model for the bidirectional screening and joint management of patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus in Mexico. *PloS one*. 2014;9(9):e106961.
35. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lonnroth K, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):879-86.
36. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC public health*. 2007;7:234. Epub 2007/09/08.
37. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902-16.
38. Candrilli SD, Davis KL, Kan HJ, Lucero MA, Rousculp MD. Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2007;21(5):306-14.
39. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S54-64.