INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MEXICO

CENTRO DE INVESTIGACIONES SOBRE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

TITULO:

INCIDENCIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA ASOCIACIÓN DIABETES MELLITUS / TUBERCULOSIS EN MÉXICO

TESIS

Que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias de la Salud con Área de Concentración en Enfermedades Infecciosas

Presenta:

Victor Manuel Ortega Baeza

Directora de Tesis: MC, MCS, DCS. María de Lourdes García García

Asesores: MC. Luis Pablo Cruz Hervert

MC, ESP. Luis Alfredo Ponce de León Garduño

Cuernavaca, Morelos México, D.F. Diciembre 2013

JURADO

Presidenta:

MC, MCS, DCS. María de Lourdes García García

Secretario:

MC. Luis Pablo Cruz Hervert

1er sinodal:

Judith Miriam Bobadilla del Valle

“Cuando el oído es capaz
de oír entonces vienen
los labios que han de
llenarlos con sabiduría”

A mí querida esposa Nancy y mi hijo Leonardo,
a mis padres, Consuelo y Andres,
a mis hermanos Adrian, Julio y José Luis Ramos,
y de una manera muy espacial,
a la Dra. Susana Tera Ponce,

Agradecimiento

La idealización de un ser humano se refleja en las personas que lo rodean… Gracias a mi esposa, por tolerar todas las noches en soledad, donde perdí momentos valiosos a su lado, agradezco por inspirar mi presente y mi futuro, gracias Leo, por existir y hacer de mi una mejor persona día con día.

Le agradezco a mis padres por darme la vida y enseñarme que esta es una lucha constante donde la meta es la felicidad; porque han tolerado mis impulsos, apoyado mis decisiones, han cuidar de mi siempre y velan por mi familia.

Agradezco al Dr. Luis Manuel Jiménez Munguia por su liderazgo, por su ejemplo de constancia y superación, siempre brindándome su amistad y apoyo incondicional durante este proceso.

Agradezco a la Dra. Lourdes García García por creer en este proyecto, por fomentar mi creatividad y hacer posible que logre una meta más en mi vida profesional.

Gracias a Pablo Cruz Hervert, por su enseñanza, amistad y calidad humana que le distinguen.

Y siempre estaré agradecido con la Dra. Susana Tera Ponce, por sembrar en mí la curiosidad y permitirme descubrir las virtudes del conocimiento.

Un fraternal agradecimiento a mis amigos y hermanos que fueron participes durante esta etapa de mi vida.

ÍNDICE

	PÁGINA
CARATULA	**1**
ÍNDICE	**5**
1 RESUMEN	**6**
2. INTRODUCCIÓN	**8**
2.1. TUBERCULOSIS	**10**
2.1.1 Características del bacilo	**10**
2..1.2 Historia Natural de la enfermedad	**11**
2..1.3 Factores de riesgo	**12**
2.1.4 Diagnóstico	**13**
2.1.5 Tratamiento de la tuberculosis	**14**
2.1.6 Epidemiología de la tuberculosis	**15**
2.2 DIABETES MELLITUS	**20**
2.2.1 Epidemiologia de la Diabetes Mellitus	**20**
2.3 ASOCIACION DE LA TUBERCULOSIS Y LA DIABETES MELLITUS	**22**
3 JUSTIFICACION	**29**
4. HIPOTESIS	**30**
5. OBJETIVOS	**30**
6. MARCO CONCEPTUAL	**31**
7. MATERIAL Y METODOS	**33**
8. RESULTADOS	**39**
9. DISCUSIÓN	**79**
10 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	**82**
11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	**83**
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	**85**
13. BIBLIOGRAFIA	**85**

1) RESUMEN

Según la organización mundial de la salud (OMS), la tuberculosis (TB), es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis*), 9.2 millones de personas contrajeron la enfermedad en el 2006 y 1.7 millones fallecieron de TB en ese mismo año [1]. En el 2007, un tercio de la población mundial estaba infectada con el bacilo de la TB. No necesariamente toda persona infectada desarrolla la enfermedad ya que el sistema inmune encapsula el bacilo de la TB, pero en el momento que se debilita este sistema, las posibilidades de enfermarse son mayores [2]. La TB activa, se puede presentar como resultado de la primoinfección en el 5- 10% de los casos, en tanto que en la mayoría (90%) *M. tuberculosis* puede persistir dentro del sujeto por muchos años sin causar enfermedad, en un estado conocido como TB latente [3]. Por otra parte, la diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia crónica, con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, que se producen por defectos de la secreción y/o acción de la insulina [4]. De acuerdo a un análisis global que involucra a 199 países y 2.7 millones de personas, el número de adultos con DM a aumentado de manera alarmante de 153 millones en 1980 a 347 millones en 2008 [5]. Los números se prevén que aumentarán a 472 millones en 2030, con casi el 80% de los pacientes diabéticos viviendo en países en vías de desarrollo [6]; en México la DM afecta entre el 10 al 15% de la población adulta [8, 65]. Las personas con DM tienen aproximadamente tres veces mayor riesgo de desarrollar TB activa, en comparación con las personas que no tienen DM. [19], la DM afecta ampliamente la respuesta inmune innata, [8] por eso, la DM es un factor de riesgo para el desarrollo de la TB y para falla al tratamiento, recaída o muerte. [7, 43]

Método: Se describió la incidencia de casos con asociación DM y TB, así como la frecuencia de falla al tratamiento en pacientes con ambas enfermedades a partir del Registro Nacional de Casos del *Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades* (CENAPRECE) de 2000 a 2012.

Resultados: En el periodo de 2000 a 2005 se notificaron 94,715 casos, de los cuales 11,018(11.6%) fueron portadores de DM, 83,697 (88.4%) no la presentaron. Del periodo de 2007 a 2012 se notificaron 100,002 casos, de los cuales 23,041 (23.1%) fueron portadores de DM y 76,961 (76.9%) no la presentaron. 1) En los casos de TBP con DM se observó un aumento de 1,573 casos (tasa 2.82 casos por 100,000 hab) a 3,684 (tasa 5.16 por 100,000 hab) representando un incremento en las tasas de 82.98%, estadísticamente significativo. El incremento fue estadísticamente significativo en todos los grupos de edad. 2) En los casos de TBP sin DM se observó un decremento en las tasas de 10,523 casos (tasa 18.89 casos por 100,000 hab) a 12,157 (tasa 17.01 por 100,000 hab) 9.95%, estadísticamente significativo. Con excepción del grupo de edad de 20 a 29 años de edad en el que se observó estabilidad de las tasas, en el de 30 a 39 se observó un incremento y en el resto de grupos el decremento fue estadísticamente significativo. 3) En el total de casos de TB pulmonar se observó un incremento en las tasas de 12,096 casos (tasa 21.71 casos por 100,000 hab) a 15,841 casos (tasa 22.17 por 100,000 hab) representando un incremento en las tasas de 2.12%, estadísticamente significativo. En relación a los grupos de edad, en los grupos de 29 a 29, se observó un incremento estadísticamente significativo en las tasas, estabilidad en el grupo de 39 a 39 años y disminución en el resto de los grupos. 4) En el caso de los pacientes con TB extrapulmonar con DM, se observó un incremento en las tasas entre ambos periodos pasando de 64 casos (tasa de 0.11 por 100,000 hab) a 308 casos (tasa de 0.43 por 100,000) de 290.91%. Este incremento fue significativo en todos los grupos de edad. 5) En los casos de TB extrapulmonar sin DM, se observó un incremento en las tasas (1347 casos, tasa 2.42 por 100,000 hab. a 2,987, tasa de 4.18) de 72.73%. El incremento fue significativo con excepción del grupo de edad de 70 y más. 6) En el caso de todos los casos con TB extrapulmonar se observó un incremento en las tasas (1,411 casos, tasa de 2.53 por 100,000 a 3,295 casos, tasa de 4.61) de 82.21, significativo para todos los grupos de edad. 7) En los casos de TB en todas sus formas, en pacientes con DM se observó un incremento en las tasas (1,637 casos, tasa de 2.94 por 100,000 hab a 3,992 casos a 5.59 casos por 100,000) de 90.14%, significativo para todos los grupos de edad.8) la TB en todas sus formas

en pacientes sin DM se observó un decremento en las tasas (11,870 casos, tasa de 21.3 por 100,000 hab. a 15,144 casos, 21.2 casos por 100,000) de 0.47%, significativo para todos los grupos de edad. Los grupos de edad de 20 a 29 y de 30 a 39 años presentaron un incremento en las tasas, en tanto que el resto de grupos de edad presentó un decremento estadísticamente significativo. 9) Para todas las formas de TB, las tasas presentaron un incremento de (13,507 casos, tasa de 24.24 casos por 100,000 hab a 19,136, tasa de 26.78) 10.48%. En los grupos de 20 a 29, de 30 a 39 y de 50 a 59 el incremento fue estadísticamente significativo en tanto que en los grupos de edad de 60 a 69 y 70 y más se presentó un decremento. En el grupo de 40 a 49 las tasas permanecieron estables.

Al analizar la asociación entre diabetes y falla de tratamiento mediante análisis multivariado se encontró que los pacientes con DM tienen mayor probabilidad de fracasar al tratamiento (ORa 1.26 (1.12-1.41). controlando sexo, edad, región de residencia, localización de la tuberculosis, antecedente de haber recibido tratamiento previo, cirrosis y desnutrición..

Se realizó un subanálisis en los pacientes a quienes se les practicó prueba de farmacosusceptibilidad: De un total de 194,717 casos, solo se realizaron 2,188 pruebas de drogoresistencia (1.12%), de las cuales el 42% (919/2,188) presentaron multidrogoresistencia (MDR), Se encontró que los pacientes retratados tuvieron casi el triple de probabilidad de que se les practicaran pruebas de farmacosusceptibilidad, por lo que esta submuestra no representa al total de pacientes notificados en este periodo de estudio. Se encontró una mayor frecuencia de resistencia a los medicamentos en los que padecen DM (9.80%) en contraste de quien no la presenta (7.38%), y en particular de MDR, fue significativamente mayor en los que presentan este binomio (51.66%) en comparación de quienes no lo padece (38.34). Al analizar en este subgrupo la asociación entre DM y fracaso de tratamiento se encontró que el mayor riesgo de fracasar al tratamiento fue el ser portador de una cepa multirresistente (ORa 32.67 (19.77-53.97), en tanto que el ser paciente con DM resultó protector. (ORa 0.67 (0.44-1.01).

Conclusiones: Se detectó que las tasas de la asociación de TB/DM se están incrementando lo cual probablemente ha detenido la disminución que se venía presentando en años anteriores en las tasas de TB. Adicionalmente se encontró que los pacientes con TB/DM tienen una mayor probabilidad de fracasar al tratamiento. Las pruebas de farmacosusceptibilidad se realizaron en 1.2% del total de pacientes. En este subgrupo se encontró que la multidrogorresistencia fue mayor en pacientes con TB/DM y que fue el principal riesgo para presentar fracaso al tratamiento.

2) INTRODUCCION

2.1) TUBERCULOSIS

2.1.1) Características del Bacilo

La TB es una enfermedad infecto-contagiosa, transmisible, curable, usualmente crónica, de presentación clínica variable, producida por el complejo *M. tuberculosis* [9]. Estas micobacterias pertenecen a la familia *Mycobacteriacea* y al orden *Actinomycetales*. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, el agente más importante y frecuente de la enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis*. El complejo incluye *M. bovis* (el bacilo de la tuberculosis bovina, que alguna vez fue causa importante de la enfermedad transmitida en la leche no pasteurizada y que en la actualidad origina un pequeño porcentaje de casos en países en desarrollo); *M. africanus* (aislados de pacientes en la región occidental, central y oriental de África); *M. microti* (el "bacilo de los roedores", que es un microorganismo menos virulento y poco común) y *M. canettii* (microorganismo aislado en raras ocasiones, en pacientes africanos) [10].

M. tuberculosis es una bacteria aerobia no esporógenica, cilíndrica, que mide 0.5 por 3 µm (Fig. 1). Las micobacterias, incluida la especie mencionada, suele no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni con los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes. Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismo tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micolíticos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micolíticos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es responsable de la escasísima permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, la lipoarabinomanana, interviene en la

patogenia de la interacción agente patógeno-hospedero y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos. Entre las distintas proteínas características de *M. tuberculosis* se encuentran las del derivado proteínico purificado (purified protein derivative, PPD) de la tuberculina, un precipitado de las moléculas sin especificidad de especie que se obtiene por filtración de los extractos concentrados de los cultivos en caldo, esterilizados por el calor. La secuencia completa del genoma de *M. tuberculosis* comprende alrededor de 4000 genes y contiene gran cantidad de guanina--citocina. Una gran proporción de los genes se dedican a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular [10].

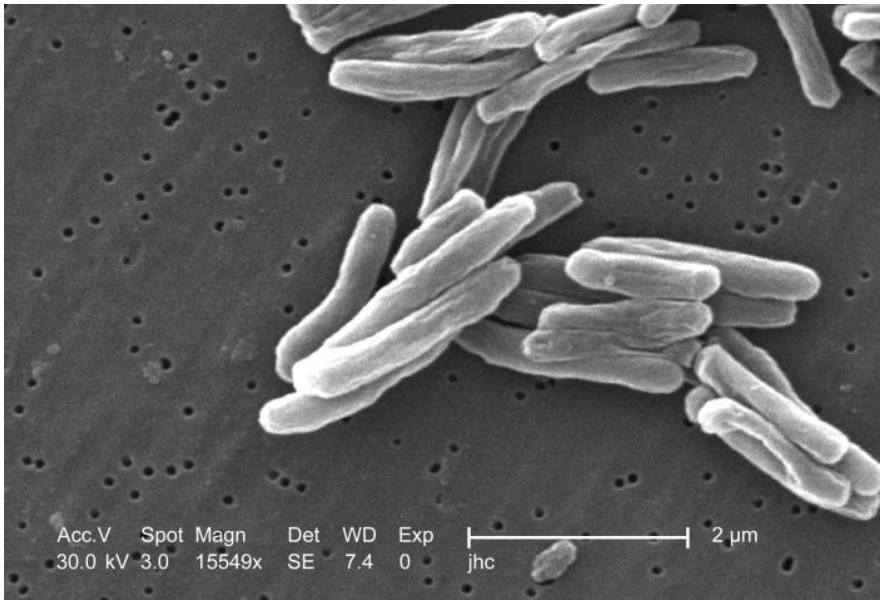


Fig. 1 *Mycobacterium tuberculosis*

2.1.2) Historia natural de la Enfermedad

La infección inicia con la entrada del bacilo de la tuberculosis en el cuerpo, la cual ingresa a través del tracto respiratorio al inhalar núcleos de saliva que contienen micobacterias, las cuales alcanzan un tamaño entre 1–2 µm o menos. La enfermedad depende del establecimiento y de la proliferación de bacilos virulentos y de la propia respuesta del huésped. Una vez la bacteria en el pulmón, pueden desencadenarse cuatro escenarios: 1) una respuesta inicial del hospedero que permite matar a todos los bacilos efectivamente, por lo tanto la persona no

desarrolla tuberculosis; 2) el microorganismo comienza a multiplicarse inmediatamente después de la infección, causando una tuberculosis primaria; 3) el bacilo se establece pero no causa enfermedad, alcanzando un “equilibrio” con el huésped; tales pacientes tienen una enfermedad latente; finalmente 4) estos microorganismos latentes pueden eventualmente crecer y causar la reactivación de la enfermedad de tuberculosis cuando se rompe ese equilibrio [31].

Los individuos con una TB activa, pueden contagiar con mayor probabilidad a las personas con las que conviven habitualmente (familiares cercanos, amigos y compañeros de trabajo), por lo que se recomienda que una vez identificado un individuo como portador de una TB activa, todas las personas cercanas a él, se realicen las pruebas pertinentes para establecer su condición infecciosa [32]. Un paciente bacilífero puede infectar al 30% de las personas que mantienen un contacto cercano con él, de los cuales solo del 5-15% de las personas infectadas desarrollarán una TB activa que, sin tratamiento puede seguir su curso, prolongarse y causar la muerte en 2-3 años [33, 34].

2.1.3) Factores de riesgo

Aunque se le está dando más atención a la TB-VIH-SIDA como un problema importante de salud pública [2], existen otros factores de riesgo subyacentes que ponen en peligro el estado inmunitario. Hay varios estudios que indican una mayor prevalencia de la tuberculosis en pacientes con tratamiento con corticosteroides crónica, tumores malignos [22-24], enfermedad renal crónica [25,26] y enfermedad hepática crónica [27]. A pesar de la evolución de los nuevos factores de riesgo, y el estrecho contacto con personas bacilíferas con tuberculosis pulmonar (TBP); la desnutrición y la pobreza son los factores predisponentes más probables en los países en desarrollo para la adquisición de TBP [28]. El alcoholismo y el tabaquismo están estrechamente asociados con el desarrollo de TBP [29,30], así como pertenecer al sexo masculino [36], edad [36, 37], actividad laboral [36], hacinamiento [38] y exposición al humo de biomasa [39]. Sin embargo, la DM afecta ampliamente las funciones de los neutrófilos y los macrófagos [21] y por lo tanto es un factor importante de riesgo para la adquisición, activación y agravante de la tuberculosis.

2.1.4) Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico de tuberculosis se viene haciendo desde tiempos de Hipócrates. El cuadro clínico ha sido bien definido desde entonces, se identifican síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y síntomas de afectación local de acuerdo al órgano principalmente afectado, en la mayor parte de los casos de tuberculosis que afecta a personas inmunocompetentes, el pulmón es el órgano más afectado y los síntomas son principalmente tos crónica y hemoptisis [10, 35].

En México, según la norma oficial mexicana, NOM-006-SSA2-1993 la comprobación del caso de tuberculosis, se llevará a cabo mediante la baciloscopía o cuando se requiera, mediante el cultivo de tejidos, fluidos o secreciones de órganos de pacientes con manifestaciones clínicas, radiológicas y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad (Fig. 2). De toda muestra de tejido u órgano de pacientes para examen histopatológico, además de someterse a este estudio, una fracción de ella deberá enviarse al servicio de bacteriología para la identificación de *Mycobacterium*, mediante cultivo. [48]

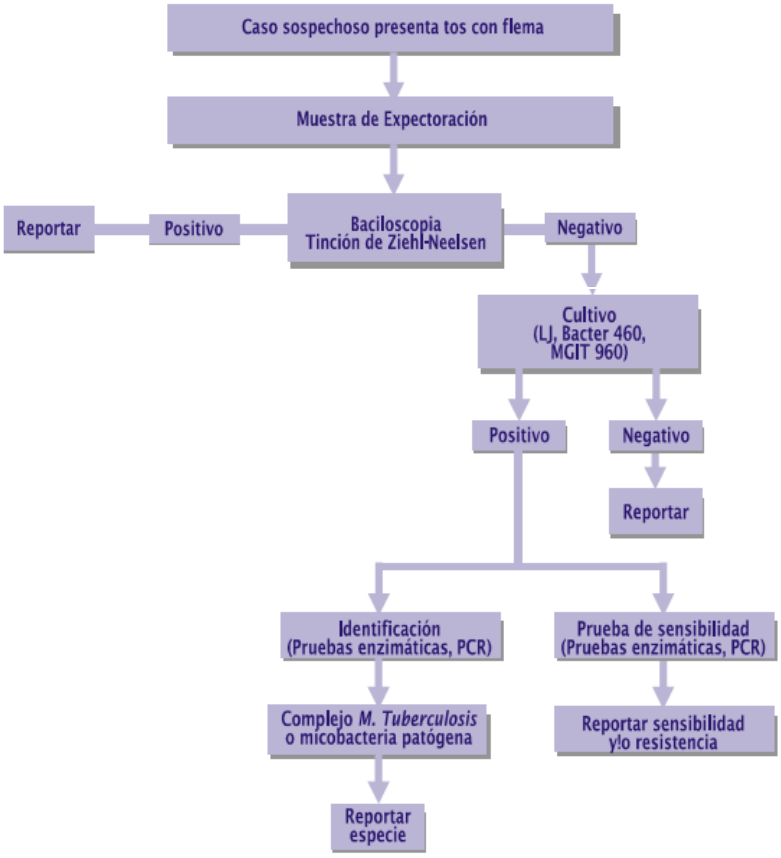


Fig. 2, Esquema de diagnostico de la tuberculosis pulmonar según la NOM-006-SSA2-1993.

2.1.5) Tratamiento de la tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar en la mayoría de los casos, si es de forma oportuna y siendo responsable en la toma del tratamiento. En apoyo a esta situación, se diseñó la estrategia Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), que vigila rigurosamente la toma de los medicamentos. En la forma activa que es sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos de primera línea durante seis meses con supervisión. La gran mayoría de los enfermos pueden curarse a condición de que los medicamentos se tomen correctamente. Según los estándares de la OMS, se desprende la Norma Oficial la "NOM-006-SSA2-1993", y la Guía de Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México 2009, donde se estipula los procedimientos del uso de los medicamentos de primera y segunda línea, contra tuberculosis. Según la OMS clasifica los fármacos contra TB en cinco grupos: [50]

I - Drogas de primera línea orales:

- isoniacida (H),
- rifampicina (R),
- pirazinamida (Z),
- etambutol (E)
- rifabutina (no disponible esta última en Argentina).

II - Drogas inyectables:

- kanamicina (Km),
- amikacina (Am),
- capreomicina (Cm)
- estreptomicina (S).

III - Fluoroquinolonas:

- levofloxacina (Lfx),
- moxifloxacina (Mfx),
- gatifloxacina (Gfx).

IV - Drogas de segunda línea orales:

- cicloserina (Cs)/terizidona (Tz),
- etionamida (Eto)/protionamida (Pt),
- ácido p-amino salicílico (PAS).

V - Miscelánea de fármacos con distintos niveles de actividad sobre M. tuberculosis:

- clofazimina,
- linezolid,
- amoxicilina-clavulánico,
- imipenem/cilastatina,
- isoniacida en altas dosis (15-20 mg/kg/día),
- tioacetazona,
- claritromicina.

El esquema de tratamiento para tuberculosis en primera línea consiste en el uso triple de bactericidas compuesto por isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Se agrega un cuarto fármaco como el etambutol ya que la resistencia inicial a isoniacida y estreptomicina es elevada en muchos países y se podría estar realizando una monoterapia encubierta. Si bien la estreptomicina es bactericida, se prefiere asociar como cuarta droga el etambutol (excepto en TB meníngea donde se utiliza estreptomicina) de baja resistencia inicial y administración oral. Los regímenes farmacológicos son bien tolerados, de baja toxicidad y se administran en 2 fases. En la primera fase intensiva o esterilizante se administra dos meses de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol en forma diaria que incluye 60 tomas. La segunda fase o consolidación se administra durante cuatro meses de isoniacida, rifampicina en forma diaria que corresponde a 120 tomas, o en forma intermitente (3 veces por semana), que corresponde a 48 tomas. [48]

En la figura 3, se muestra en la base de la pirámide, el esquema de tratamiento para un paciente tuberculoso que en el párrafo anterior se describe. Con esto se obtiene un éxito de tratamiento hasta del 95%. En el segundo peldaño se observa el esquema de tratamiento que se debe de seguir para un paciente que ha dejado el tratamiento o sigue bacilífero. Consiste en un periodo de nueve meses, con cinco fármacos de primera línea, 2 meses isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomicina, posteriormente un mes más con los cuatro primeros solamente y seis meses con isoniacida, rifampicina y etambutol. Este esquema puede presentar un éxito del 60%. En el tercer peldaño se muestra el esquema de tratamiento para una persona polirresistente o multirresistente (TBMR), con antibióticos de segunda línea que son kanamicina, o amikacina, o capreomicina, etionamida, protionamida, ofloxacina y levofloxacino, este esquema puede durar hasta un año con una eficiencia aproximada del 50%, teniendo en cuenta que es bajo TAES. En el cuarto peldaño se muestra un esquema individualizado, el cual se da a pacientes con TB con drogoresistencia extendida (TBXDR) y TB Multidrogo resistente (TBMDR). Este esquema solo puede alcanzar un éxito aproximado del 35%. [51]

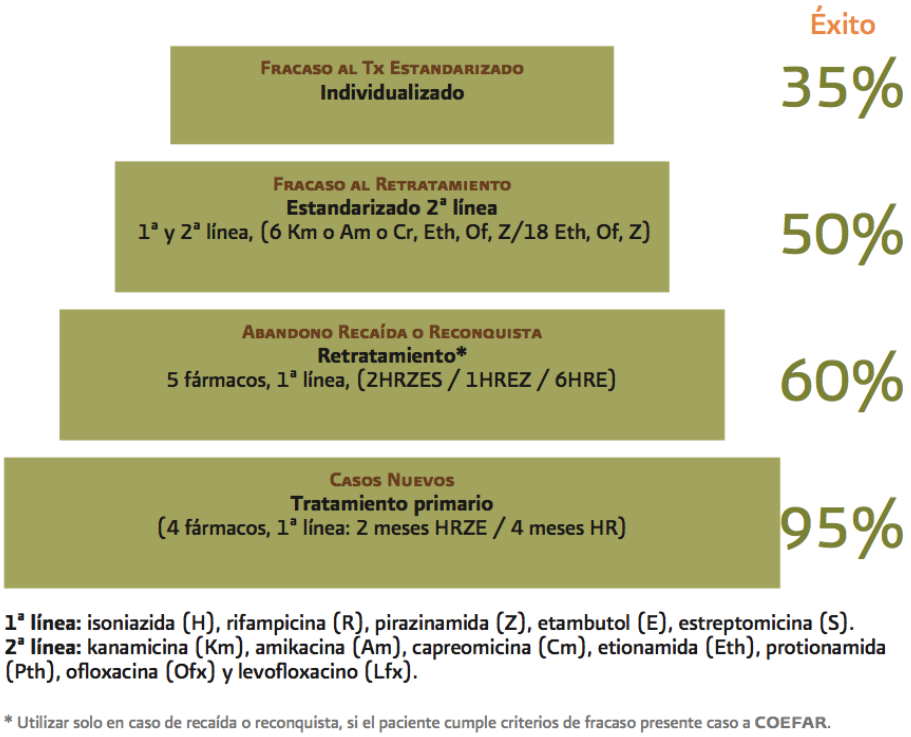


Fig. 3, Pirámide de Tratamiento y éxito de recuperación con tratamiento TAES, [51].

2.1.6) Epidemiologia de Tuberculosis

En el año 2010, la OMS, informó que globalmente hubo un estimado de 8.8 millones de casos incidentes de TB (Fig. 4), 1.1 millones de muertes en población sin infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y 0.35 millones de muertes asociadas a VIH. Así mismo, el número de casos nuevos y recurrentes notificados en 2010 fue de 5.7 millones que equivale al 65% del número de casos incidentes estimados para ese mismo año. El 40% del total de los casos correspondieron en conjunto a India y China. El 13% de los casos de TB ocurre en personas que viven con el VIH.

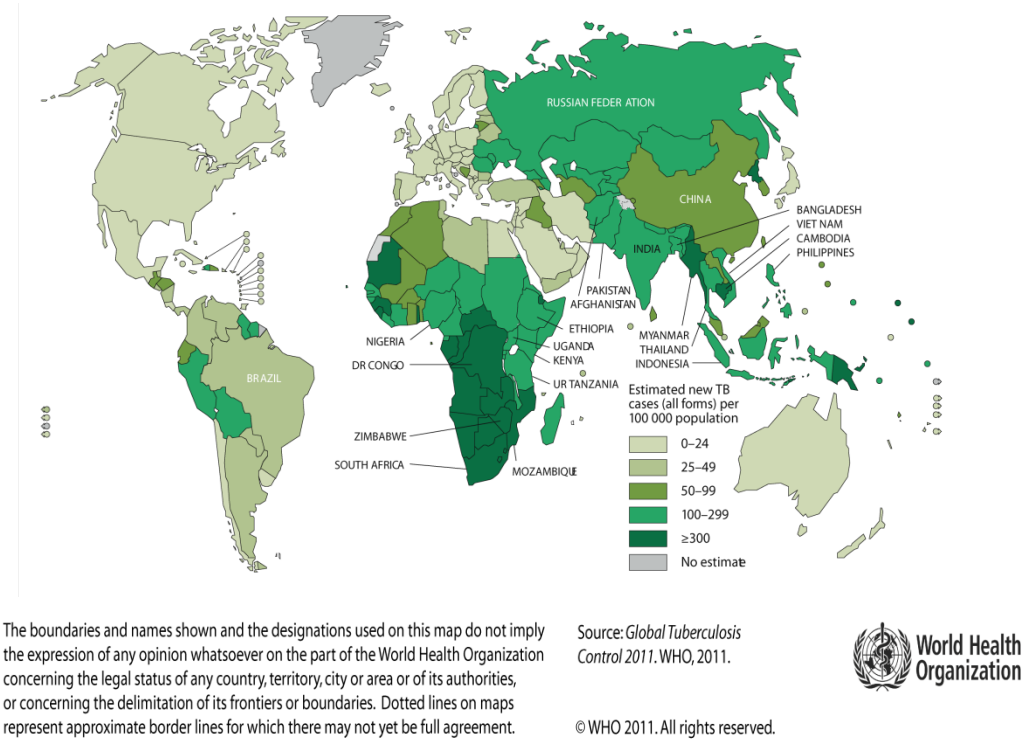


Fig. 4 Estimación de las tasas de incidencia de TB según la OMS en el 2010.

La tendencia global del número de casos de TB, muestra una disminución sostenida a partir de 2006, al igual que las tasas de incidencia en las que su disminución se observa desde 2002, así mismo, el número de muertes igualmente ha ido en decremento (Fig. 5).

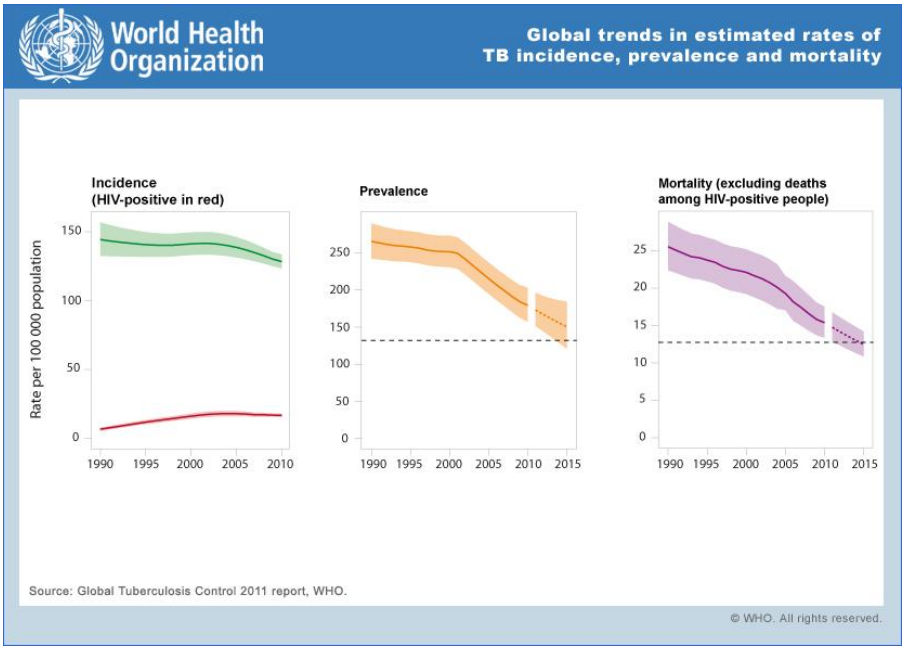
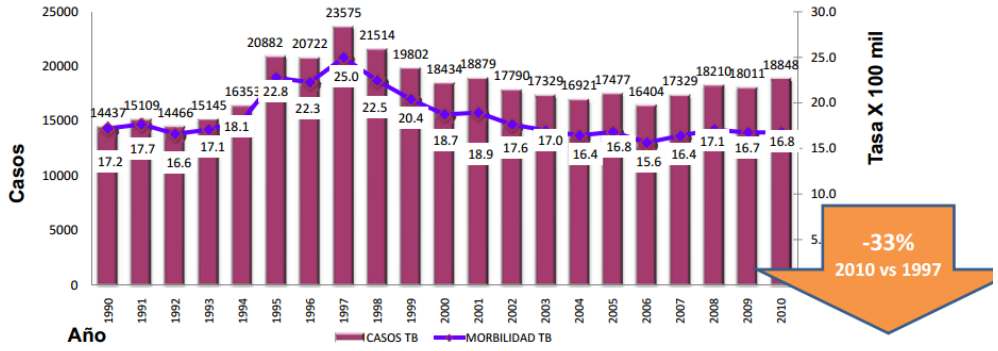


Fig. 5, Tasas de estimación de Incidencia, prevalencia, mortalidad de TB a nivel mundial, OMS, 2011.

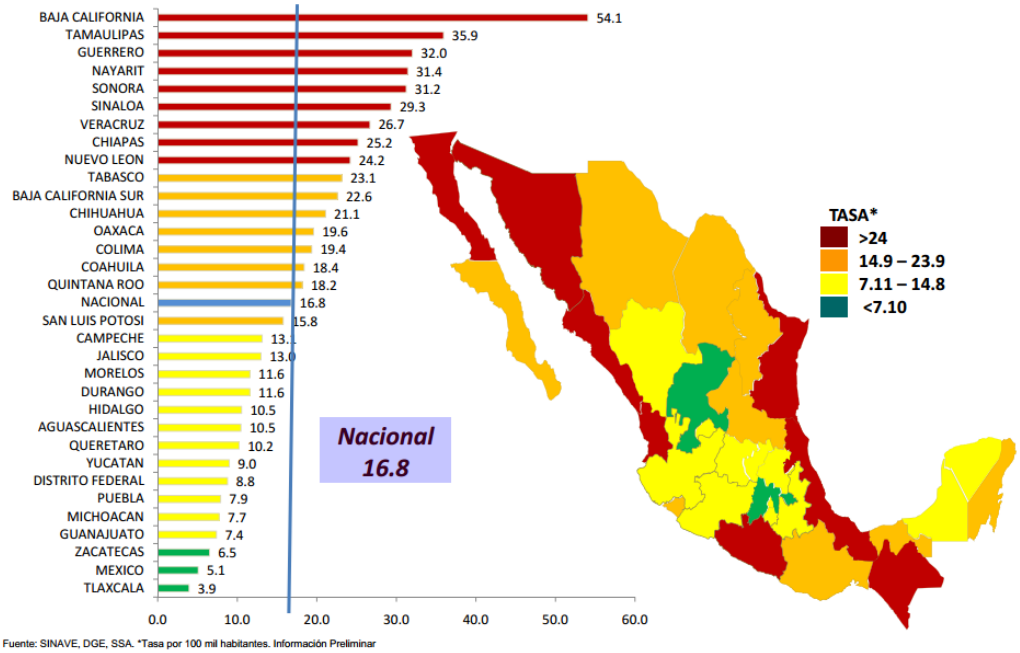
La situación en México para el año 2010, demostró una tasa estimada de 16.8 casos por 100,000 habitantes en todas sus formas (Fig. 6 y 7) y para TBP una tasa de 13.8 por cada 100,000 habitantes (Fig.8 y 9). La notificación de casos nuevos fue de 18,848, de estos 81.6% (15,348) fueron pulmonar, 1.6% meníngea y 5.7% ganglionar y 11.1% otras formas [16].



Año	1990	1995	1997	2000	2005	2008	2010
Casos	14,437	20,882	23,575	18,434	17,447	18,210	18,884
Tasa	17.2	22.8	25.0	18.7	16.8	17.1	16.8

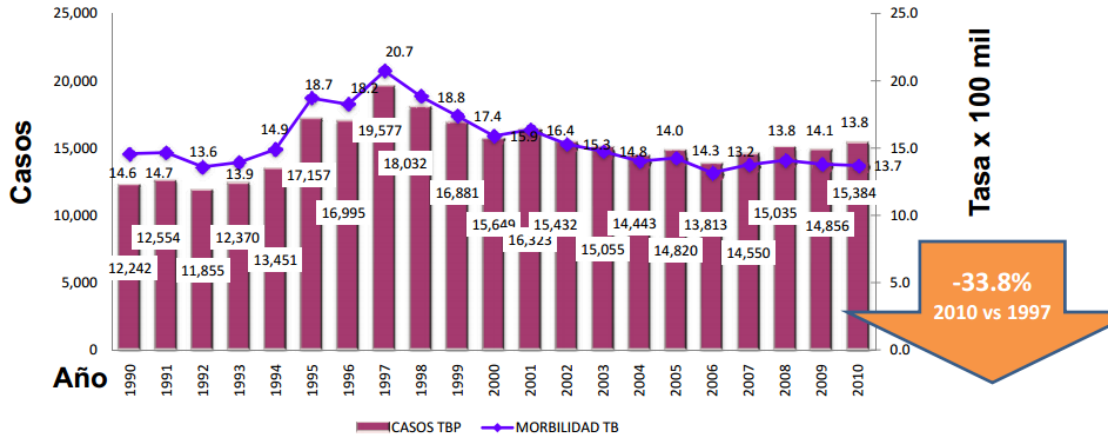
Fuente: Plataforma única de información, módulo Tuberculosis. SUIVE 2010. DGE/SSA 4/03/2011

Fig. 6, Incidencia de TB, todas las formas, México 1990-2010, [16]



Fuente: SINAVE, DGE, SSA. *Tasa por 100 mil habitantes. Información Preliminar

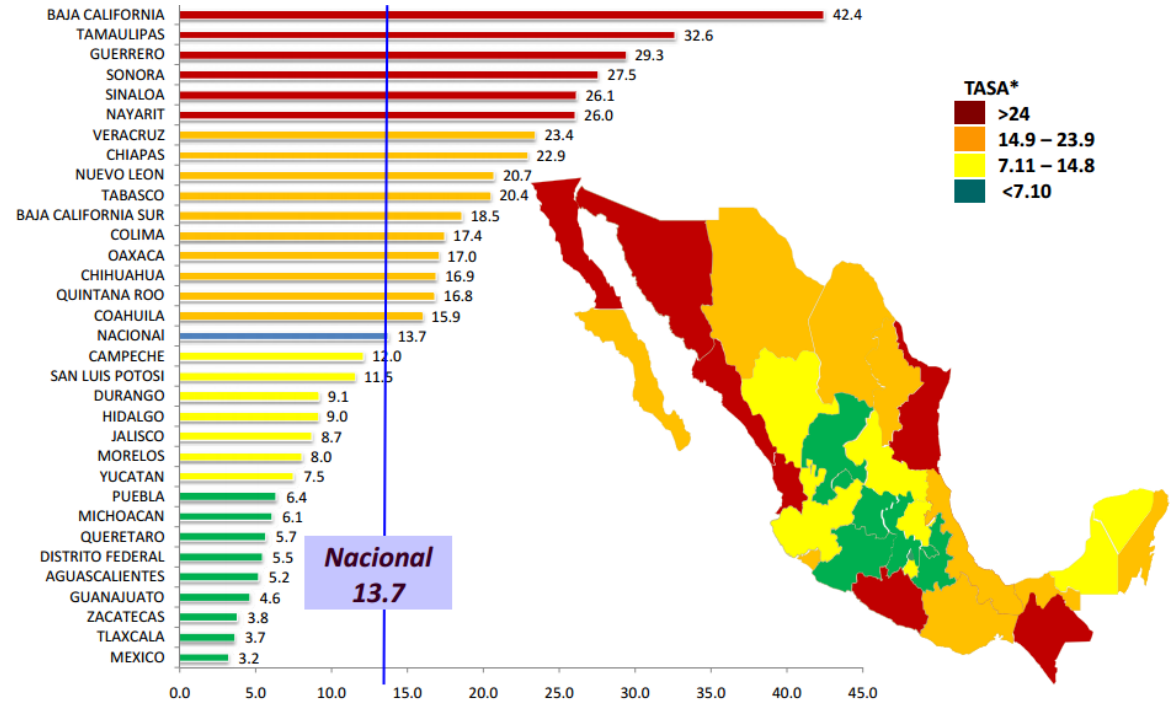
Fig. 7, Incidencia por TB, todas las formas, México 2010, imagen inferior, [16].



Año	1990	1997	2000	2005	2010
Casos	12,242	19,577	15,649	14,820	15,384
Tasa	14.6	20.7	15.9	14.3	13.7*

Fuente: Plataforma única de información, módulo Tuberculosis. SUIVE 2009. DGE/SSA 08/03/2011 * con población actualizada INEGI

Fig. 8, Incidencia de TBP, México, 1990-2010, [16].



Fuente: Plataforma única de información, módulo Tuberculosis.

Fig. 9, Incidencia por TBP, México 2010, [16].

La proporción de terminación del tratamiento para ese mismo año en México, en los casos nuevos bacilíferos fue de 85%, en los casos de TB extrapulmonar con baciloscopía negativa fue de 74% y en los casos de retratamiento fue del 62%. En los Estados Unidos la tasa reportada de TB fue de 3.6 casos por 100,000 habitantes en el año 2010 [12]; 60% fueron diagnosticados en pacientes nacidos fuera de los Estados Unidos. De estos, 23% nacieron en México.

2.2) DIABETES MELLITUS

De acuerdo con su etiología, la DM se clasifica en varios tipos, los más importantes son los tipos 1 y 2, la DM tipo 1 (DM1) se produce por destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas con la ausencia en la producción de insulina, y la DM tipo 2 (DM2) asociada a la deficiencia en la secreción y/o acción de la insulina. Otros tipos menos frecuentes son la diabetes gestacional, el grupo de diabetes tipo MODY (del inglés, maturity-onset diabetes of the young, diabetes del adulto de inicio juvenil) que se caracteriza por su herencia autosómica dominante, la diabetes causada por ciertos fármacos (glucocorticoides, agonistas alfa y beta adrenérgicos) y la diabetes inducida por infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus, etc) [20].

2.2.1) Epidemiologia de Diabetes Mellitus

De acuerdo a la OMS, en 2004 fallecieron por DM 21 de cada 100 mil personas [13]. La OMS también reportó que en 2008 ocurrieron 1.3 millones de muertes en el mundo debidas a DM, lo cual representa 4% de muertes por enfermedades no transmisibles en menores de 70 años. De acuerdo a estimaciones de la OMS, en 2010 vivían 55 millones de personas con DM en la región de las Américas [14]. Durante 2008, en México fallecieron 75,637 personas debido a DM, lo que equivale a 258 hombres y 217 mujeres por 100 mil habitantes, también cabe mencionar que existe un incremento en la incidencia especialmente de DM tipo 2 que se ha informado en varios países en todo el mundo, [12].

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), en México la prevalencia de DM en adultos fue de 14.4%, de los cuales casi la mitad no se sabían diabéticos al momento de la encuesta; para las personas previamente diagnosticadas, de acuerdo a los valores de hemoglobina glicosilada (≤7%) sólo 5.3% tenían buen control. La prevalencia en hombres fue de 15.8% y en la mujeres de 13.2% [15].

En los Estados Unidos, se estima que la DM afecta casi 26 millones de personas (8.3% de la población total) y casi 79 millones de personas mayores de 19 años tienen pre-DM. Los estudios de tamizaje han demostrado que cerca del 12% de la población hispánica tiene DM y entre ellos, 13.3% de los Mexicanos-Americanos tiene DM [17]. Un estudio en San Diego demostró que la tasa de muerte asociada a DM era 3 veces mayor en la población latina que en la población caucásica [18].

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en el 2011 México postula es uno de los 10 primeros países en padecer DM en donde actualmente se encuentra en el séptimo lugar con 10.3 millones y se prevé que pasará al sexto lugar para el año 2030 con 16.4 millones (Fig. 10) [42]

	PAÍS/ TERRITORIO	2011 MILLONES
1	China	90,0
2	India	61,3
3	Estados Unidos de América	23,7
4	La Federación de Rusia	12,6
5	Brasil	12,4
6	Japón	10,7
7	México	10,3
8	Bangladesh	8,4
9	Egipto	7,3
10	Indonesia	7,3

	COUNTRY /TERRITORY	2030 MILLONES
1	China	129,7
2	India	101,2
3	Estados Unidos de América	29,6
4	Brasil	19,6
5	Bangladesh	16,8
6	México	16,4
7	La Federación de Rusia	14,1
8	Egipto	12,4
9	Indonesia	11,8
10	Pakistán	11,4

Fig. 10, primeros 10 países: Territorios en número de personas con diabetes (20-79 años), 2011 y 2030, [42].

2.3) ASOCIACIÓN DE LA TUBERCULOSIS Y LA DIABETES MELLITUS

La TB convive con la humanidad desde sus albores y así como las civilizaciones han evolucionado, *M. tuberculosis* (conocido como bacilo de Koch) también lo ha hecho, resistiéndose a quedar relegado en la historia. La TB ha causado enfermedad en casi todas las antiguas civilizaciones del mundo, pasando por los egipcios, hindúes, chinos, incas, mayas, entre otros [11]. En la actualidad los factores de riesgo como lo es la DM y su aumento a nivel mundial en las últimas décadas ha repercutido en el aumento de los casos de Tuberculosis asociado a la Diabetes mellitus (TB/DM) con importantes implicaciones clínicas, sociales y económicas [19]. Se ha dilucidado una fuerte asociación de este binomio por medio de estudios epidemiológicos [19, 44, 45, 46, 47].

La TB es un importante problema de salud pública en muchos países de ingresos medios y bajos, en donde el número de personas con diabetes también está aumentando rápidamente, esto según la IDF en el 2011(Fig. 11). Algunas regiones, como África y Asia, que están más fuertemente afectadas por la TB, también son las que tienen algunas de las cifras más altas de personas con DM, y experimentarán el mayor aumento para 2030 [40].

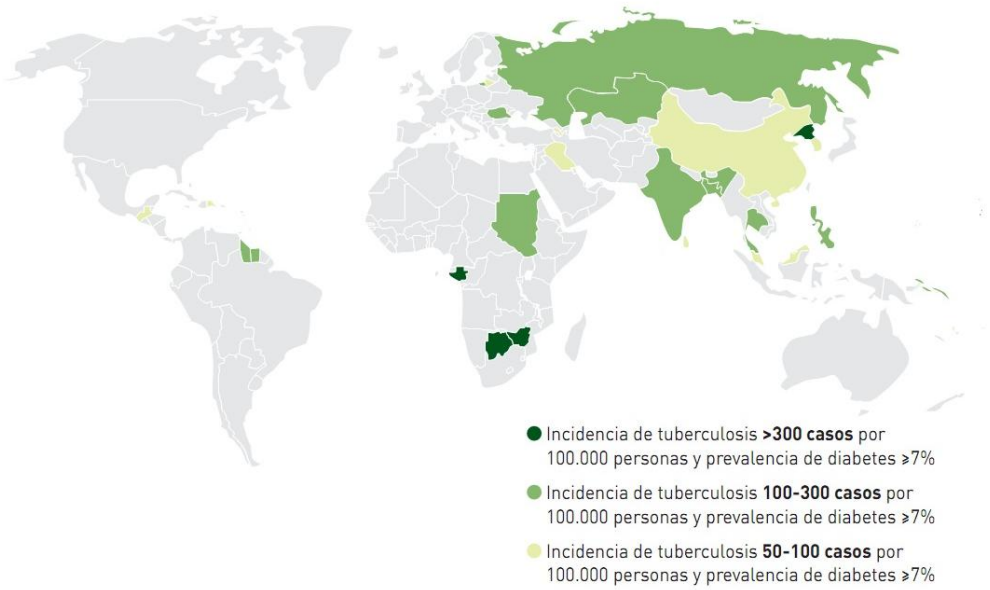


Fig. 11, Países con una alta incidencia de TB y una alta prevalencia de diabetes (20-79 años), 2011.

Un aumento en la prevalencia de DM predispone a una población más susceptible a padecer TB, ya que una DM mal controlada genera un riesgo mayor de padecer TB, Goldhaber-Fiebert JD y cols en el 2011 demostró que los países que experimentaban un aumento en la prevalencia de DM también tenían un aumento notable del número de personas con TB [41].

Se ha observado en estudios de tamizaje que la prevalencia e incidencia de TB son más elevadas en personas con DM que en población general o en controles sin DM. Sin embargo, la magnitud de estas tasas varía de acuerdo a cada país y no se cuenta con información de países de bajos ingresos. Diferenciando por tipo de DM, la proporción de TB es mayor entre quienes padecen DM tipo 2. Por otro lado, la prevalencia de DM también es mayor entre personas con TBP en comparación con población general o controles sin TBP [7].

Según la IDF, en el 2011 los países en donde la carga de diabetes que es relativamente alta, como, por ejemplo, México, Egipto, Arabia Saudita y los Estados Unidos de América, es un importante contribuyente al número de casos de TB (Fig. 12). Sin embargo, en donde los índices de tuberculosis son altos y la diabetes es relativamente baja, la diabetes contribuye a un porcentaje más pequeño de la carga de TB [40].

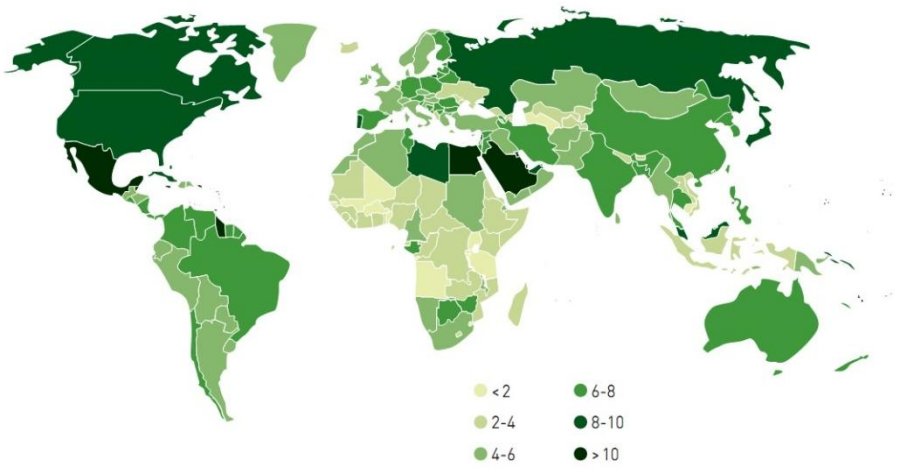


Fig. 12, Porcentaje de casos de TB atribuibles a la diabetes (20-79 años), 2011, [40]

En México, la DM es la principal comorbilidad de los pacientes con TBP (22.2%), más que el VIH (4.1%), la desnutrición (13.7%) y el EPOC (1.2%). La mayoría de los casos que presentan el binomio TB/DM (95%) tiene entre 30 y 65 años de edad, 57% ha sido diagnosticado en la Secretaria de Salud y 41% en la seguridad social; 70% de los casos con este binomio se han identificado en los servicios de consulta externa y 25% en hospitalización. Veracruz, Guerrero, Nuevo León, Tamaulipas, Chiapas, Oaxaca y Baja California reportan 2,100 casos (52%) de esta comorbilidad (Fig.13) [16]. En Orizaba, Veracruz, Ponce de Leon y cols en el 2004 encontraron que el 35% de los pacientes con TB padecían DM. [44]

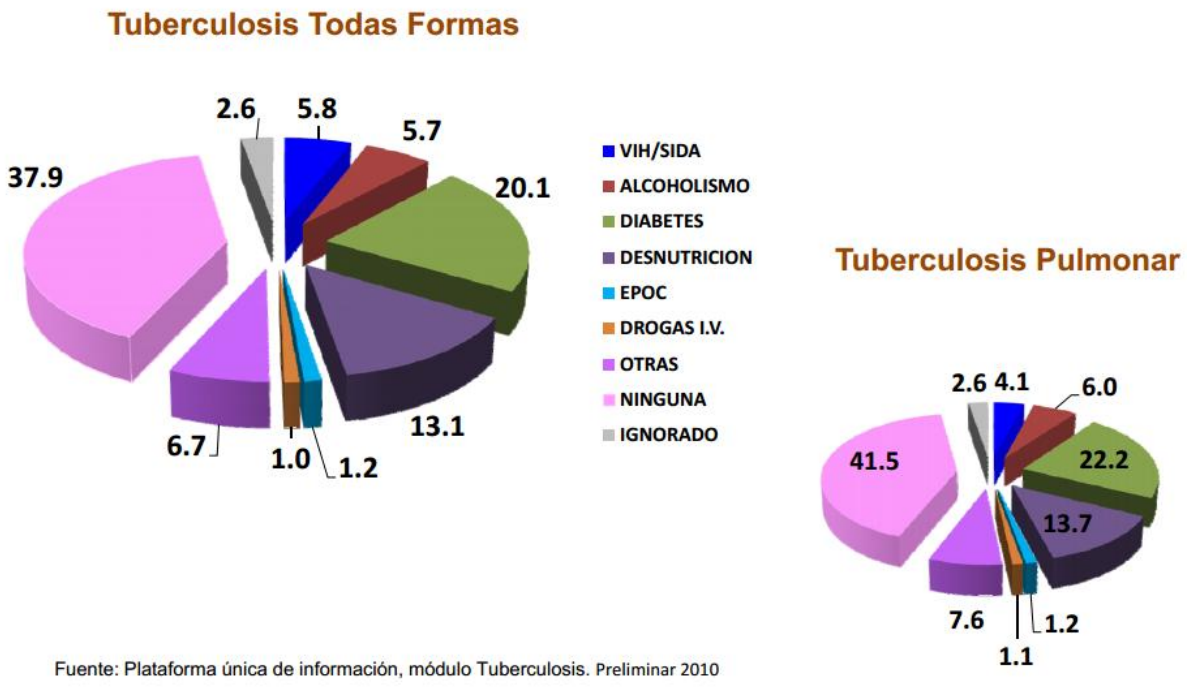
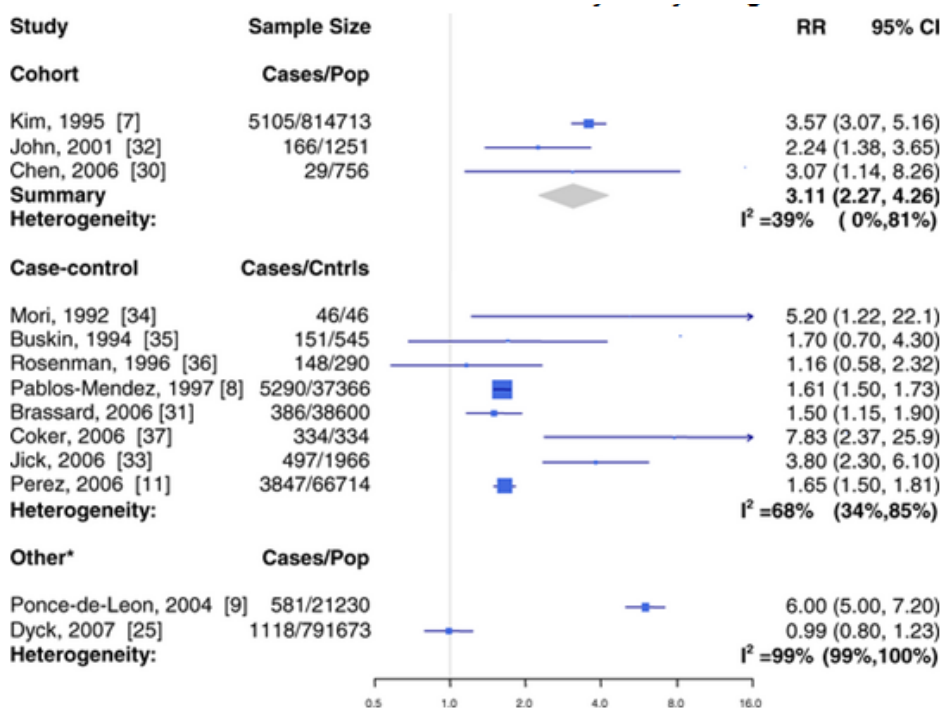


Fig. 13, Tuberculosis y enfermedades asociadas, Mexico 2010, [16]

En México, durante 2010 se reportaron 3,768 casos nuevos de pacientes con TB pulmonar y DM tipo 2 (DT2), de quienes 97% tenía entre 30 y 65 años y 67% eran hombres [16].

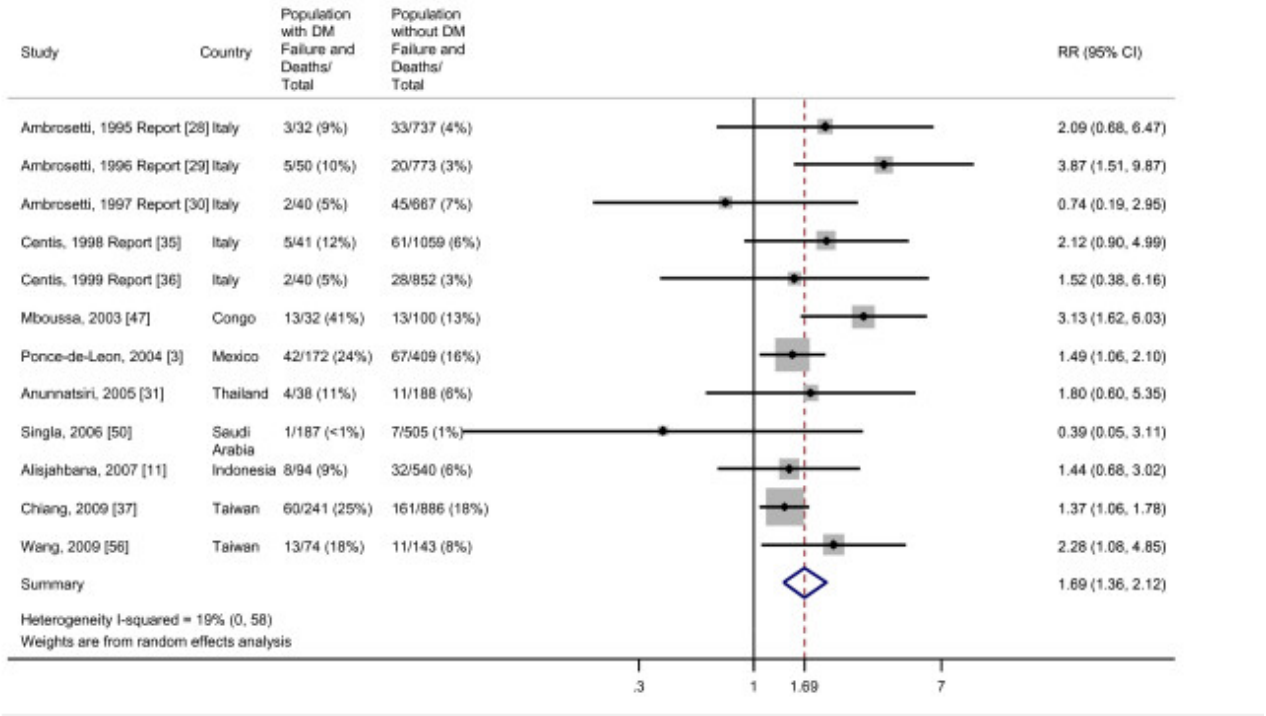
Entre las personas con DM, la probabilidad de desarrollar TB es entre dos a tres veces más alta, que en personas sin DM (Fig. 14). La DM se asocia con incremento de TB activa, sin embargo no existe evidencia de que la TB incremente la susceptibilidad de padecer DM; aunque algunas evidencias sugieren la posibilidad de que el riesgo de TB incrementa con el pobre control de la DM, esta relación no se ha establecido completamente [19].



Jeon CY, Murray MB (2008) Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. PLoS Med 5(7): e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152

Fig. 14, Revisión de 13 estudios observacionales, asociación cuantitativa entre diabetes y tuberculosis activa, en diferentes diseños de estudios.

No sólo la diabetes potencia el riesgo de una persona de desarrollar tuberculosis, sino que también hace que sea más difícil tratar a quienes tienen ambas enfermedades. Una revisión que analizó el impacto de la diabetes sobre el tratamiento de la tuberculosis reveló que las personas con diabetes tienen más probabilidades de que fracase el tratamiento y de morir durante el mismo en comparación con quienes no tienen la afección (Fig. 15) [43].



Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 81.

Fig. 15, Riesgo de fracaso y muerte para los pacientes de TB con DM en comparación con los pacientes con TB sin DM,

La DM genera una alteración en la respuesta inmune innata y adaptativa, lo que genera una susceptibilidad a infecciones, esto porque afecta la función de las células polimorfo nucleares, evita la opsonización del complemento, inhibe la fagocitosis, disminuye la actividad de la Oxido nítrico sintetasa, y provoca baja

producción de interleucina 2, interleucina 6 e interleucina 10 [8]. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infecta a los macrófagos y luego sobrevive y se multiplica en el fagosoma [59]. Inicialmente, Mtb es fagocitado por las células presentadoras de antígeno (APC), incluyendo macrófagos, monocitos y células dendríticas. Ligandos de MTb, incluyendo las lipoproteínas y glicolípidos, se reconocen en las APC por receptores de tipo Toll (TLRs) y proteínas de dominio de oligomerizacion de unión nucleotidica (NOD), dando como resultado la secreción de citocinas inflamatorias (IL-10) y quimiocinas. APC infectadas migran hacia los tejidos linfoides regionales, donde la inmunidad adaptativa se desarrolla a través de la presentación de antígenos a las células T. APC procesan antígenos de Mtb por proteolisis intravacuolar, por acción de la oxido nítrico sintetasa, para producir péptidos que se unen a moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II, que después se translocan a la superficie celular para mediar la presentación de péptidos de Mtb a los linfocitos T $CD4^+$. Los péptidos Mtb también se presentan por moléculas de MHC de clase I para células T $CD8^+$. Las células T efectoras y de memoria vuelven a migrar a sitios de infección para el control del crecimiento de Mtb. Granulomas se desarrollan a través de la secreción del factor de necrosis tumoral y otras citocinas efectoras [8, 60, 61]. Es un paradigma cómo la respuesta inmune innata regula la respuesta inmune adaptativa a (Mtb) [61].

Aunque la fisiopatología de la coexistencia de estas dos enfermedades aún no se ha dilucidado, cambios en el sistema inmune de los pacientes con tuberculosis activa y DM se han descrito, incluyendo reducciones en la activación de los macrófagos alveolares y en la capacidad de producción de interleucina 10 [52,53], reducción de las citocinas Th1 [54,55], y las alteraciones en la respuesta innata [8,56].

El paciente con TB/DM que es tratado con los medicamentos de primera línea, tienen una disminución en la concentración plasmática de los mismos, esto puede estar relacionado por alteraciones en la absorción intestinal, alteraciones del vaciado gástrico y disminución de la secreción gástrica que se suscita en los pacientes con DM. Por lo cual puede generar una lenta respuesta al tratamiento

contra la TB y provocar una recaída si no se individualiza a los pacientes con este binomio (Fig. 16) [49].

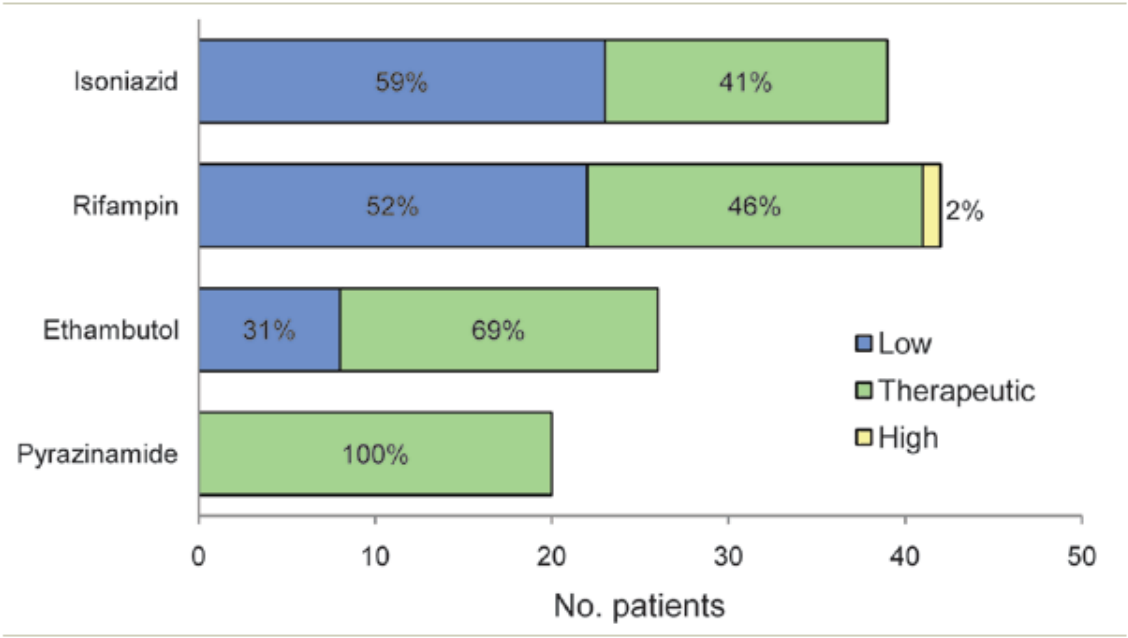


Fig. 16, Los resultados de la concentración sérica 2 horas después de los niveles de la administración de medicamentos ($C_{2\ horas}$) de los medicamentos antituberculosos de primera línea en pacientes con una respuesta lenta a la terapia de la tuberculosis. Las frecuencias se reportan bajos, dentro de la meta, y las altas $C_{2\ horas}$, los niveles correspondientes por debajo, dentro o por encima del rango esperado para cada medicamento.

Jimenez-Corona ME y cols en 2013 realizaron un estudio prospectivo de pacientes con TB en el sur de México de 1995 a 2010. En el cual, se realizaron seguimientos anuales para determinar el resultado al tratamiento, la recurrencia, la recaída y la reinfección, lo que se observo es que los pacientes que padecían el binomio TB/DM presentaron manifestaciones clínicas mas graves, una conversión de esputo retardada, mayor probabilidad de falla al tratamiento, una mayor recurrencia y recaída por una micobacteria con el mismo genotipo [57].

3) JUSTIFICACIÓN

En México, se ha observado un incremento significativo en la incidencia de DM en tanto que la incidencia en TB ha disminuido ligeramente. El incremento en la incidencia y prevalencia de diabetes [12, 15, 42], dicta la necesidad de una búsqueda sistematizada de la coexistencia de ambas enfermedades [44, 57], para fomentar intervenciones de salud dirigidas hacia el control de ambas enfermedades.

Este estudio proporcionará información valiosa sobre los cambios a través del tiempo de la incidencia del binomio TB/DM y sus consecuencias clínicas a nivel nacional para la toma de decisiones en políticas públicas.

4) HIPÓTESIS

Las tasas de incidencia de TB/DM se incrementaron entre 2000 y 2012.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes con TB/DM difieren de las de los pacientes con TB sin DM.

La frecuencia de fallas al tratamiento es mayor en los pacientes con TB/DM.

5) OBJETIVOS

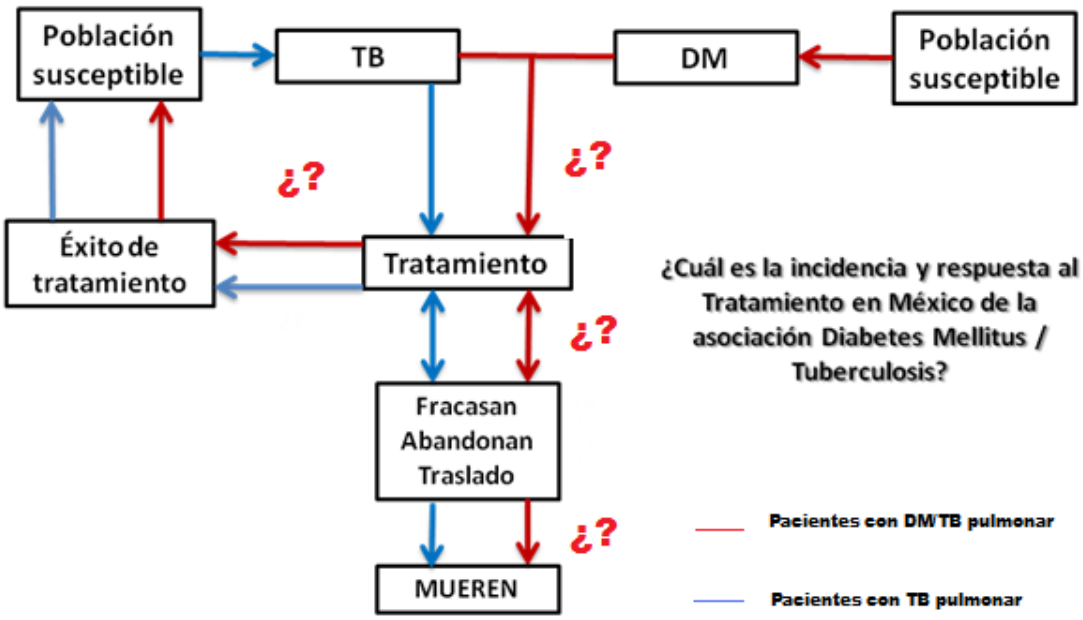
General:

Describir la incidencia de casos con asociación DM y TB, así como la frecuencia de falla al tratamiento en pacientes con ambas enfermedades a partir del Registro Nacional de Casos del **Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades** (CENAPRECE) de 2000 a 2012.

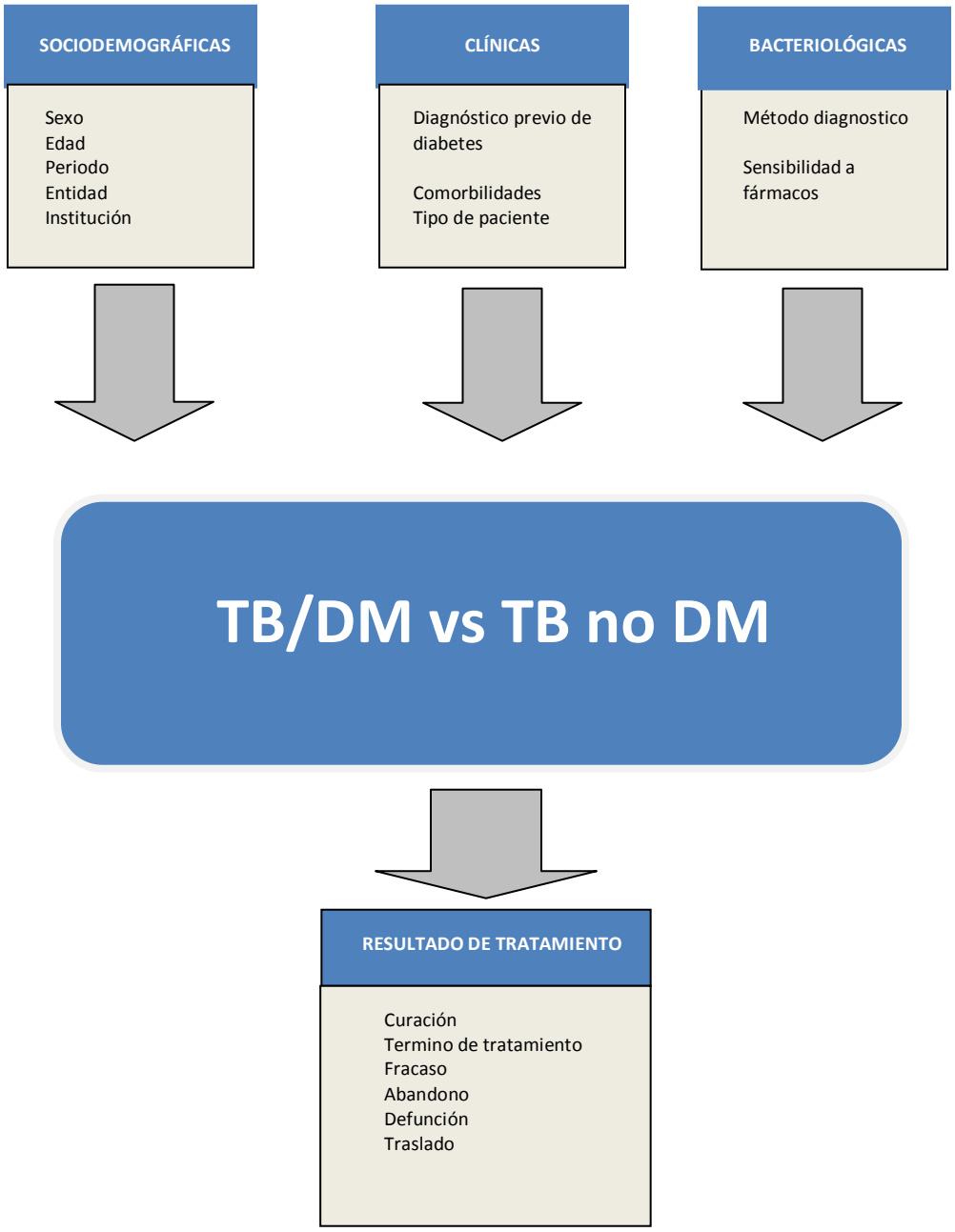
Específicos:

1) Describir las tendencias en las tasas de incidencia de TB/DM entre 2000 y 2012.
2) Comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes con TB / DM en relación a los pacientes de TB sin DM.
3) Comparar las diferencias entre los pacientes con TB / DM y TB sin DM en el resultado al tratamiento de TB (recuperado, abandono, fracaso y muerte durante el tratamiento).

6) MARCO CONCEPTUAL



MARCO TEORICO



7) MATERIAL Y MÉTODOS

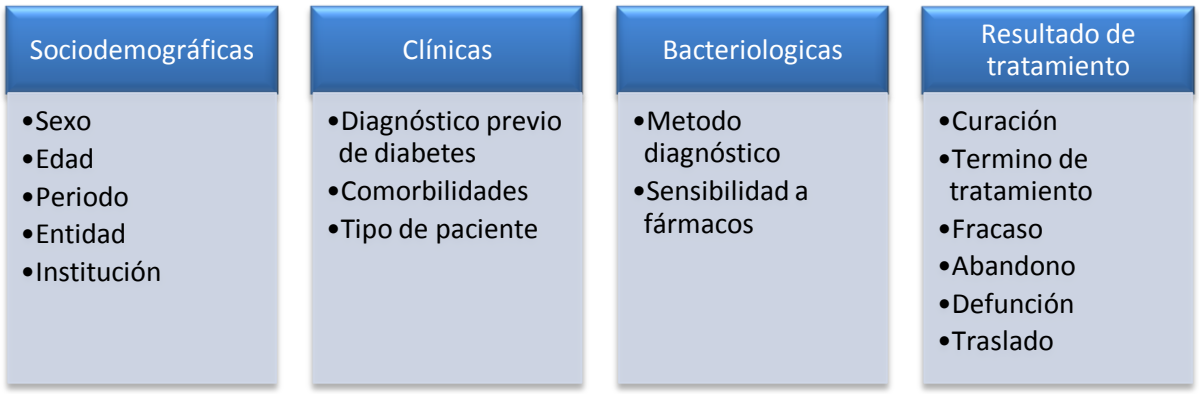
El presente estudio es de tipo epidemiológico observacional, longitudinal y retrospectivo. Se realizo mediante el análisis secundario de una base de datos.

Para el presente estudio se utilizo los datos del Registro Nacional de Casos sobre TB del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) de 2000 a 2012.

Solamente se utilizaron los datos en dos periodos de 2000 a 2005 y 2007 a 2012, esto por la pérdida de información de un año. Cabe nombrar que el periodo que corresponde de 2000 a 2005 tenían algunas diferencias en su llenado, con respecto al periodo 2007 a 2012, por lo cual se renombran algunas variables y se homogenizaron para su estudio.

Brevemente, este registro nacional de casos es generado a base de los casos confirmados de TB a nivel nacional reportados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) [48].

En este trabajo se analizaron las siguientes variables:



Operacionalización de las variables

Sexo: Género del participante. Tipo de variable: dicotómica, Escala: Masculino/femenino

Edad: Número de años cumplidos al momento de aplicar el cuestionario, obtenida por interrogatorio directo. Tipo de variable: dicotomica. Escala: Años

Entidad: Estado donde se presenta el caso de TB. Tipo de variable: dicotomica. Escala: Clave única de los 32 estados

Institución: Lugar donde se brinda la atención de salud y se realiza el diagnostico de TB. Tipo de variable: dicotomica. Escala: SSA, IMSS, ISSSTE, IMSS Oportunidades, Otras (DIF, PEMEX, SEDENA, SEMAR Privadas, etc.).

Tipo de paciente: Clasificación de pacientes con tuberculosis, según condición al ingreso del estudio. Tipo de variable: dicotómica. Escala: Nuevo, Reingreso, Recaída y Fracaso.

Comorbilidad: Presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad primaria. Tipo de variable: politómica. Escala: Desnutrición, insuficiencia cardiaca, cirrosis, Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC), Edema agudo pulmonar, Neoplasias y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Método diagnostico: estudio de laboratorio o gabinete realizado para confirmar el padecimiento. Escala: Cultivo, Baciloscopia, Radiológico, Histopatológico y otros.

Sensibilidad a fármacos: resultado de un estudio de drogoresistencia, que se aplica a los casos de TB. Tipo de variable: dicotómica. Escala Sensible, Resistente o Multidrogorresistente.

Caso nuevo: todo aquel caso con TB que inicia por primera vez su tratamiento, Tipo de variable: dicotómica. Escala: si, no.

Caso Retratado: Todo aquel paciente con TB que por alguna razón reinicia tratamiento (Fracaso, Abandono, traslado). Tipo de variable: dicotómica. Escala: si, no.

Resultado de tratamiento: Situación clínica al final de la ministración de los medicamentos antituberculosos. Tipo de variable: dicotómica. Escala: Cura mas termino de tratamiento, fracaso, abandono, traslado y muerte durante el tratamiento.

Criterios de selección

Inclusión

1. Registrados en la base de datos durante los periodos 2000-2005 y 2007-2012.
2. Pacientes mayores de 20 años.
3. Diagnóstico de TB confirmada.

Exclusión

1. Tener 19 o menos años.
2. Casos registrados con TB cuyas variables de interés para este estudio (sexo, edad, periodo, entidad, institución, diagnostico previo de diabetes, comorbilidades, tipo de paciente, método diagnostico, sensibilidad a fármaco, resultado de tratamiento), se encuentran incompletas en la base de datos y que no sea posible recabar dicha información.

Plan de análisis estadístico

El análisis de la información contenida en la base de datos será analizado en el paquete estadístico STATA 11.

Para la realización de cada uno de los objetivos se trabajo de la siguiente forma:

Objetivo 1

Las tasas de incidencia anuales de tuberculosis pulmonar entre los sujetos diabéticos y no diabéticos del estudio se calcularon utilizando los pacientes con tuberculosis diabéticos o no diabéticos reclutados en la base de datos del CENAPRECE como numeradores, como denominadores, se utilizaron estimados poblacionales del Consejo Nacional de Población (CONAPO) correspondientes del 2000 a 2012.

Al generar tasas de incidencia, se analizaron la tendencia anual de TB/DM en dos periodos que corresponden de 2000 a 2006 y 2007 a 2012 en la población de estudio, se generaron los porcentajes de cambio para las tasas y los casos en cada uno de los periodos. Se realizo χ^2 de tendencias como prueba estadística para los periodos 2000-2005, 2007-20012 y de 2000-2012.

Se utilizan los datos a partir de los 20 años ya que la frecuencia de la asociación de TB/DM en menores de esta edad es sumamente reducida.

Objetivo2

Se compararon los pacientes con TB/DM y TB sin DM para las siguientes características; sexo, edad, periodo, región del país, institución, tipo de paciente, tipo de presentación de la tuberculosis, método diagnostico, sensibilidad a fármacos, comorbilidades, uso de sustancias. Se obtuvieron Razon de Momios (OR), Intervalos de confianza al 95% y el valor de *p*. Para comparar las variables

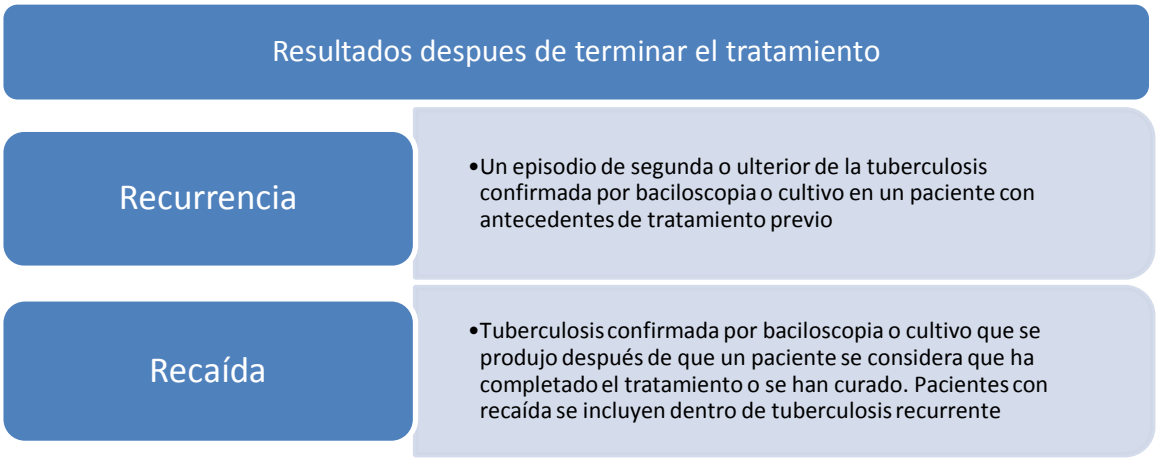
se calcularon pruebas de X^2 en el caso de variables categóricas, ANOVA o prueba de Mann Whitney en variables continuas.

Objetivo 3

Para comparar y analizar el comportamiento al tratamiento en pacientes con TB / DM y TB sin DM, los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo al tipo de presentación (pulmonar y extrapulmonar)

Se utilizaron las definiciones nacionales e internacionales para los resultados del tratamiento [48,58] (ver tabla).

Resultados al final del tratamiento	
Fracaso	•Baciloscopia o cultivo positivo a los 5 meses o más tarde durante el tratamiento
Cura	•Tratamiento completo con la desaparición de los signos y síntomas y ≥ 2 baciloscopias o cultivos con resultados negativos al final de la terapia
Termino de tratamiento	•La terminación del tratamiento sin cumplir los criterios para ser clasificado como una cura o el fracaso
Muerte durante el tratamiento	•Muerte por cualquier causa durante el tratamiento
Abandono	•La interrupción del tratamiento durante ≥ 2 meses consecutivos
Transferido	•Paciente trasladado a otra institución fuera de la región de estudio



Dado que en el análisis bivariado se encontró diferencia entre los pacientes con TB/DM y con TB sin DM para la frecuencia de falla al tratamiento se compararon las características de los pacientes que fallaron al tratamiento con las de los pacientes que curaron o terminaron tratamiento. Se realizó un modelo de regresión logística para analizar la asociación entre el diagnóstico de diabetes y el fracaso al final del tratamiento, ajustando por sexo, edad, región, tipo de TB, retratamiento, cirrosis, desnutrición En el análisis multivariado se incluyeron todas las variables que tuvieron un valor de $p \leq 0.20$ en el análisis bivariado.

Se encontró que solamente el de un total de 194,717 casos, solo se realizaron 2,188 pruebas de drogoresistencia, de las cuales el 42% (919/2,188) presentan multidrogoresistencia (MDR), Dada la importancia que tiene la farmacorresistencia para determinar el resultado de tratamiento, (Global tuberculosis report 2013.World_Health_Organization.2013.http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. Consultado diciembre 2013.) se realizó un subanálsis de los 2188 pacientes en quienes se contó con dato sobre farmacosuscetbilidad. Se comparó mediante análisis bivariado las características de los pacientes con prueba de farmacosusceptibilidad con las de los pacientes sin esta prueba. Se compararon variables demográficas y clínicas relevantes. En este subgrupo de pacientes, se realizó un modelo de regresión logística para analizar la asociación entre el diagnóstico de diabetes y el fracaso al final del

tratamiento, ajustando por sexo, edad, región, tipo de TB, retratamiento, cirrosis, desnutrición. En el análisis multivariado se incluyeron todas las variables que tuvieron un valor de $p \leq 0.20$ en el análisis bivariado.

8) RESULTADOS

A continuación se presentan las tablas de las tendencias anuales y divididas en dos periodos, los cuales competen de 2000 a 2005 y de 2007 a 2012.

En el periodo de 2000 a 2005 se notificaron 94,715 casos, de los cuales 11,018(11.6%) fueron portadores de DM, 83,697 (88.4%) no la presentaron. Del periodo de 2007 a 2012 se notificaron 100,002 casos, de los cuales 23,041 (23.1%) fueron portadores de DM y 76,961 (76.9%) no la presentaron.

Dichas tablas se dividieron a su vez en Tuberculosis Pulmonar (TBP) con Diabetes Mellitus (DM), TBP sin DM y TBP total, también se dividió en Tuberculosis Extrapulmonar (TBE) con DM, TBE sin DM y TBE total, por último se realizo una tabla con Tuberculosis en Todas sus Formas (TBTF) con DM, TBTF sin DM y TBTF total.

En estas tablas se presentan el número de casos y la tasa de forma anual divido por decenios de los 20 a los 70 y más años**,** así como, el total por año, como el total por grupo de edad. En la parte derecha de las tablas se encuentran los porcentajes de cambio de los dos periodos 2000 a 2005 y 2007 a 2012, así como de 2000 a 2012, con su valor de “p” respectivamente.

En la ***tabla 1*** se muestra las tendencias de TBP con DM, en donde encontramos en el periodo de 2000 a 2005 un porcentaje de cambio tanto en el número de casos como en la tasa de 16.67% y 19.23% respectivamente en las edades de 20 a 29 años, de 70 y más años se encuentra una porcentaje de cambio de 32.04% y 21.99% en el numero y tasa respectivamente, en el total de este periodo encontramos un aumento en el porcentaje de cambio de 32.04% en el numero y 21.99% en la tasa, todos estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra un aumento en los porcentajes de cambio de 30 a 39 años con 10.72% para el numero como 2.59% para la tasa, de 60 a 69 se encuentra un aumento en el numero con 9.23% y una disminución en la tasa con -13.01%, de 70 y más años se encuentra un aumento en el número de casos con 2.85%, pero una disminución de la tasa en el porcentaje de cambio con -22.5, todos estos valores tienen una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, todos tienen un porcentaje de cambio a la alza con valores de p estadísticamente significativos, de 20 a 29 años tenemos un aumento del número de casos de 147.92% y una tasa de 130.77%, de 30 a 39 años se encuentra un aumento en el numero como en la tasa de 118.52% y 81.68% respectivamente, de 40 a 49 años se presenta un aumento en el número de casos de 122.82% con una aumento en la tasa de 56.71%, de 50 a 59 años se presenta una aumento tanto en el número de casos como en la tasa de 151.87% y 57.09% respectivamente, de 60 a 69 años hay un aumento de 143.92% en lo casos y 47.04% en la tasa, en el total de este periodo se encuentra un aumento del numero de casos de 134.2% y un 82.98% en la tasa.

En resumen, en los casos de DM y TB se observó un aumento de 1574 casos (tasa 2.82 casos por 100,000 hab) a 3684 (tasa 5.16 por 100,000 hab) representando un incremento en las tasas de 82.98%, estadísticamente significativo. El incremento fue estadísticamente significativo en todos los grupos de edad.

Tabla 1) Tuberculosis pulmonar con Diabetes Mellitus

TB PULMONAR/DM		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															P*	% de cambio	P*	% de cambio	P*	% de cambio
20-29	No.	48	42	59	51	73	56	111	123	124	143	124	119	1073	0.042	16.67	0.98	7.21	<0.001	147.92
	Tasa	0.26	0.22	0.31	0.26	0.38	0.31	0.6	0.66	0.66	0.74	0.63	0.6	0.47		19.23		0.00		130.77
30-39	No.	189	167	213	178	230	213	373	374	395	443	494	413	3682	0.197	12.70	0.029	10.72	<0.001	118.52
	Tasa	1.31	1.13	1.41	1.15	1.46	1.36	2.32	2.3	2.4	2.61	2.88	2.38	1.92		3.82		2.59		81.68
40-49	No.	425	405	472	416	490	560	847	886	887	923	1031	947	8289	0.05	31.76	0.55	11.81	<0.001	122.82
	Tasa	4.32	3.96	4.43	3.76	4.28	4.88	6.91	7.01	6.82	6.98	7.58	6.77	5.78		12.96		-2.03		56.71
50-59	No.	455	466	577	479	556	623	948	1015	1054	1154	1178	1146	9651	0.067	36.92	0.65	20.89	<0.001	151.87
	Tasa	7.55	7.44	8.86	7.06	7.86	8.71	12.21	12.53	12.47	12.82	12.62	11.86	10.48		15.36		-2.87		57.09
60-69	No.	308	277	387	301	376	374	639	613	657	717	731	698	6078	0.156	21.43	0.046	9.23	<0.001	126.62
	Tasa	8.05	7.01	9.48	7.15	8.65	8.58	13.68	12.67	13.1	13.12	12.92	11.9	10.8		6.58		-13.01		47.83
70 y +	No.	148	161	178	155	198	251	351	341	366	407	399	361	3316	<0.001	69.59	<0.001	2.85	<0.001	143.92
	Tasa	5.06	5.3	5.64	4.72	5.8	7.33	9.6	9.01	9.35	8.91	8.47	7.44	7.41		44.86		-22.50		47.04
Total	No.	1573	1518	1886	1580	1923	2077	3269	3352	3483	3787	3957	3684	32089	<0.001	32.04	0.102	12.70	<0.001	134.20
	Tasa	2.82	2.66	3.22	2.63	3.13	3.44	5.19	5.22	5.32	5.52	5.65	5.16	4.24		21.99		-0.58		82.98

**Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la ***tabla 2*** que compete a los pacientes con TBP sin DM encontramos en el periodo 2000 a 2005 un aumento en los porcentajes de cambio de 20 a 29 años se encuentra un aumento en el número de casos de 19.74% y 22% en la tasa, de 30 a 39 años se presenta un aumento de 25.76% en los casos y 16.07% en la tasa, de 70 y más años hay un aumento en los casos de 40.29% y en la tasa un aumento del 19.77%, en total de este periodo encontramos un aumento en los casos de 24.4% y 14.77% en la tasa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentran una disminución en el porcentaje de cambio de la tasa por decenios de edad, de 20 a 29 años hay una disminución en el porcentaje de cambio de los casos -1.38% y una tasa de -7.73%, de 30 a 39 años un aumento de 3.02% en el porcentaje de cambio en los casos y una disminución en la tasa de -4.41%, de 40 a 49 años una porcentaje de cambio en los casos de 2.02% y una disminución en la tasa de -10.57%, de 50 a 59 años se presenta una disminución en la tasa de cambio -12.53 y un porcentaje de cambio de 8.88 en los casos, de 60 a 69 años se encuentra un aumento en el número de casos de 3.16% y -17.84% en la tasa, de 70 y más se tiene un porcentaje de cambio en los casos se tiene una disminución de -3.59% y una tasa de -27.34% en total de este periodo anual encontramos un aumento en los casos de 1.77% y 1una disminución en la tasa de -10.38% en la tasa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012 encontramos valores estadísticamente significativos en los decenios de 30 a 39 años con un porcentaje de cambio de los casos 22.59% y una tasa de 2.01%, de 40 a 49 años se tiene un porcentaje de cambio de los casos de 14.17% y en la tasa de -19.71%, de 50 a 59 años se tiene un porcentaje de cambio en la tasa de -24.12% y en los casos de 21.73, de 60 a 69 años una disminución en el porcentaje de cambio de -2.47% y una tasa de -36.35%, de 70 y más se presenta un porcentaje de cambio de 25.19% y una disminución en la tasa de 24.56%, en total de este periodo encontramos un aumento en los casos de 15.53% y una disminución en la tasa de -9.95%.

En resumen, en los casos sin DM y TB se observó un decremento en las tasas de 10523 casos (tasa 18.89 casos por 100,000 hab) a 12,157 (tasa 17.01 por 100,000 hab) representando un decremento en las tasas de 9.95%, estadísticamente significativo.. Con excepción del de 20 a 29 años de edad en el que se observó estabilidad de las tasas, en el de 30 a 39 se observó un incremento y en el resto de grupos el decremento fue estadísticamente significativo.

Tabla 2) Tuberculosis pulmonar sin DM

TB PULMONAR NO DM		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															P*	% de cambio	P*	% de cambio	P*	% de cambio
20-29	No.	2538	2844	2928	2811	2914	3039	2891	2873	2781	2914	2988	2851	34372	<0.001	19.74	0.007	-1.38	0.142	12.33
	Tasa	13.59	15.06	15.35	14.6	15.01	16.58	15.65	15.46	14.88	15.05	15.29	14.44	15.07		22.00		-7.73		6.25
30-39	No.	2085	2308	2530	2457	2412	2622	2481	2461	2442	2357	2492	2556	29203	<0.001	25.76	0.014	3.02	<0.001	22.59
	Tasa	14.44	15.61	16.72	15.88	15.27	16.76	15.41	15.12	14.85	13.88	14.51	14.73	15.24		16.07		-4.41		2.01
40-49	No.	1856	2090	2238	2173	2145	2299	2077	2121	2078	2058	2167	2119	25421	0.78	23.87	<0.001	2.02	<0.001	14.17
	Tasa	18.87	20.41	21.02	19.67	18.73	20.04	16.94	16.78	15.98	15.56	15.92	15.15	17.73		6.20		-10.57		-19.71
50-59	No.	1491	1787	1910	1839	1820	1930	1667	1757	1663	1692	1718	1815	21089	0.919	29.44	<0.001	8.88	<0.001	21.73
	Tasa	24.75	28.55	29.33	27.12	25.74	26.99	21.47	21.69	19.67	18.79	18.41	18.78	22.89		9.05		-12.53		-24.12
60-69	No.	1374	1419	1616	1623	1557	1547	1299	1357	1281	1295	1290	1340	16998	0.586	12.59	<0.001	3.16	<0.001	-2.47
	Tasa	35.9	35.9	39.61	38.54	35.81	35.5	27.81	28.04	25.53	23.69	22.8	22.85	30.2		-1.11		-17.84		-36.35
70 y +	No.	1179	1475	1550	1567	1552	1654	1531	1482	1467	1520	1462	1476	17915	0.007	40.29	<0.001	-3.59	<0.001	25.19
	Tasa	40.31	48.57	49.11	47.75	45.46	48.28	41.85	39.17	37.47	33.26	31.04	30.41	40.05		19.77		-27.34		-24.56
Total	No.	10523	11923	12772	12470	12400	13091	11946	12051	11712	11836	12117	12157	144998	<0.001	24.40	<0.001	1.77	<0.001	15.53
	Tasa	18.89	20.86	21.8	20.77	20.17	21.68	18.98	18.76	17.87	17.25	17.3	17.01	19.18		14.77		-10.38		-9.95

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la ***tabla 3*** se muestra las tendencias de TBP total, en donde encontramos en el periodo de 2000 a 2005, un porcentaje de cambio tanto en el número de casos como en la tasa de 19.68% y 21.88% respectivamente en las edades de 20 a 29 años, de 30 a 39 años se presenta un porcentaje de cambio de 24.67% en los casos y 15.11% en la tasa, 70 y más años se encuentra una porcentaje de cambio de 43.56% y 22.52% en el numero y tasa respectivamente, en el total de este periodo encontramos un aumento en el porcentaje de cambio de 25.4% en el numero y 15.71% en la tasa, todos estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra una disminución en los porcentajes de cambio de 20 a 29 años con -1.07% para el numero como -7.45% para la tasa, 40 a 49 años se encuentra una porcentaje de cambio de 4.88% y -8.05%, en el numero y tasa respectivamente, de 50 a 59 años se presenta un 13.23% en el número y -8.97% en la tasa, de 60 a 69 se encuentra un aumento en el numero con 5.16% y una disminución en la tasa con -16.22%, de 70 y más años se encuentra una disminución del número de casos de -2.39% y un porcentaje de cambio de -26.43%, todos estos valores tienen una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, se presenta lo siguiente, de 20 a 29 años tenemos un aumento del número de casos de 14.85% y una tasa de 8.59%, de 40 a 49 años se presenta un aumento en el número de casos de 34.41% con disminución en la tasa de -5.47%, de 50 a 59 años se presenta un porcentaje de cambio en los casos de 52.16% y en la tasa de -5.14%, de 60 a 69 años hay un aumento de 21.17% en los casos y una disminución de -20.89% en la tasa, en el total de este periodo se encuentra un aumento del número de casos de 30.96% y un 2.12% en la tasa, todos estos casos cuentan con un valor de p estadísticamente significativo.

En resumen, en el total de casos de TB pulmonar se observó un incremento en las tasas de 12096 casos (tasa 21.71 casos por 100,000 hab.) a 15,841 casos (tasa 22.17 por 100,000 hab.) representando un incremento en las tasas de 2.12%, estadísticamente significativo. En relación a los grupos de edad en los grupos de 29 a 29, se observó un incremento estadísticamente significativo en las tasas, estabilidad en el grupo de 39 a 39 años y disminución en el resto de los grupos,

Tabla 3) Total de Tuberculosis pulmonar

TB PULMONAR TOTAL		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															P*	% de cambio	P*	% de cambio	P*	% de cambio
20-29	No.	2586	2886	2987	2862	2987	3095	3002	2996	2905	3057	3112	2970	35445	<0.001	19.68	0.008	-1.07	<0.001	14.85
	Tasa	13.85	15.28	15.66	14.87	15.39	16.88	16.25	16.12	15.54	15.79	15.92	15.04	15.54		21.88		-7.45		8.59
30-39	No.	2274	2475	2743	2635	2642	2835	2854	2835	2837	2800	2986	2969	32885	<0.001	24.67	0.152	4.03	0.204	30.56
	Tasa	15.75	16.74	18.13	17.04	16.72	18.13	17.73	17.41	17.26	16.49	17.38	17.12	17.16		15.11		-3.44		8.70
40-49	No.	2281	2495	2710	2589	2635	2859	2924	3007	2965	2981	3198	3066	33710	0.567	25.34	0.002	4.86	<0.001	34.41
	Tasa	23.2	24.37	25.46	23.43	23.01	24.92	23.85	23.79	22.79	22.54	23.5	21.93	23.51		7.41		-8.05		-5.47
50-59	No.	1946	2253	2487	2318	2376	2553	2615	2772	2717	2846	2896	2961	30740	0.434	31.19	<0.001	13.23	<0.001	52.16
	Tasa	32.31	35.99	38.2	34.18	33.61	35.7	33.67	34.22	32.14	31.61	31.03	30.65	33.37		10.49		-8.97		-5.14
60-69	No.	1682	1696	2003	1924	1933	1921	1938	1970	1938	2012	2021	2038	23076	0.912	14.21	<0.001	5.16	<0.001	21.17
	Tasa	43.94	42.91	49.09	45.69	44.46	44.08	41.49	40.71	38.63	36.81	35.72	34.76	40.99		0.32		-16.22		-20.89
70 y +	No.	1327	1636	1728	1722	1750	1905	1882	1823	1833	1927	1861	1837	21231	<0.001	43.56	<0.001	-2.39	<0.001	38.43
	Tasa	45.38	53.88	54.75	52.47	51.26	55.6	51.45	48.18	46.82	42.17	39.52	37.85	47.47		22.52		-26.43		-16.59
Total	No.	12096	13441	14658	14050	14323	15168	15215	15403	15195	15623	16074	15841	177087	<0.001	25.40	<0.001	4.11	<0.001	30.96
	Tasa	21.71	23.52	25.01	23.4	23.29	25.12	24.18	23.98	23.19	22.77	22.95	22.17	23.42		15.71		-8.31		2.12

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la ***tabla 4*** se muestra las tendencias de TBE con DM, en donde encontramos en el periodo de 2000 a 2005 un porcentaje de cambio tanto en el número de casos como en la tasa de 105.88% y 75% respectivamente en las edades de 50 a 59 años, estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra un aumento en los porcentajes de cambio en el total del periodo con 50.24% en el número de casos y 30.3% en la tasa, estos con una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, todos tienen un porcentaje de cambio a la alza con valores de p estadísticamente significativos, de 20 a 29 años tenemos un aumento del número de casos de 550% y una tasa de 600%, de 30 a 39 años se encuentra un aumento en el numero como en la tasa de 175% y 137.5% respectivamente, de 40 a 49 años se presenta un aumento en el número de casos de 400% con una aumento en la tasa de 260%, de 50 a 59 años se presenta una aumento tanto en el número de casos como en la tasa de 482.35% y 264.29% respectivamente, de 60 a 69 años hay un aumento de 335.29% en los casos y 186.36% en la tasa, en el grupo de 70 y más se cuenta con un porcentaje de cambio en los caso de 550% y en la tasa de 280.95%, en el total de este periodo se encuentra un aumento del número de casos de 381.25% y un 290.91% en la tasa.

En el caso de los pacientes con TB extrapulmonar con DM, se observó un incremento en las tasas entre ambos periodos pasando de 64 casos (tasa de 0.11 por 100,000 hab.) a 308 casos (tasa de 0.43 por 100,000 hab.) de 290.91%. Este incremento fue significativo en todos los grupos de edad.

Tabla 4) Tuberculosis extrapulmonar con Diabetes Mellitus.

TB EXTRAPULMONAR/DM		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															p*	% de cambio	p*	% de cambio	p*	% de cambio
20-29	No.	2	2	1	4	4	5	15	6	8	9	15	13	84	0.096	150.00	0.658	-13.33	<0.001	550.00
	Tasa	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.08	0.03	0.04	0.05	0.08	0.07	0.04		200.00		-12.50		600.00
30-39	No.	12	8	5	4	6	6	21	29	21	29	33	33	207	0.059	-50.00	0.144	57.14	<0.001	175.00
	Tasa	0.08	0.05	0.03	0.03	0.04	0.04	0.13	0.18	0.13	0.17	0.19	0.19	0.11		-50.00		46.15		137.50
40-49	No.	10	17	15	14	23	18	34	45	33	45	49	50	353	0.248	80.00	O.228	47.06	<0.001	400.00
	Tasa	0.1	0.17	0.14	0.13	0.2	0.16	0.28	0.36	0.25	0.34	0.36	0.36	0.25		60.00		28.57		260.00
50-59	No.	17	19	16	16	23	35	61	58	70	72	73	99	559	0.048	105.88	0.082	62.30	<0.001	482.35
	Tasa	0.28	0.3	0.25	0.24	0.33	0.49	0.79	0.72	0.83	0.8	0.78	1.02	0.61		75.00		29.11		264.29
60-69	No.	17	15	22	15	18	20	43	55	64	60	76	74	479	0.99	17.65	0.096	72.09	<0.001	335.29
	Tasa	0.44	0.38	0.54	0.36	0.41	0.46	0.92	1.14	1.28	1.1	1.34	1.26	0.85		4.55		36.96		186.36
70 y +	No.	6	9	24	10	11	12	31	31	29	47	39	39	288	0.784	100.00	0.964	25.81	<0.001	550.00
	Tasa	0.21	0.3	0.76	0.3	0.32	0.35	0.85	0.82	0.74	1.03	0.83	0.8	0.64		66.67		-5.88		280.95
Total	No.	64	70	83	63	85	96	205	224	225	262	285	308	1970	0.063	50.00	<0.001	50.24	<0.001	381.25
	Tasa	0.11	0.12	0.14	0.1	0.14	0.16	0.33	0.35	0.34	0.38	0.41	0.43	0.26		45.45		30.30		290.91

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la ***tabla 5*** se muestra las tendencias de TBE sin DM, en donde encontramos en el periodo de 2000 a 2005 un porcentaje de cambio tanto en el número de casos como en la tasa de 40.16% y 42.79% respectivamente en las edades de 20 a 29 años, de 30 a 39 años se cuenta con un porcentaje de cambio del numero dwe casos de 58.20% y una tasa de 45.98%, en el grupo de 40 a 49 años se presenta un aumento 62.3% en el número de casos y con una tasa de 39.11%, de 50 a 59 años se presenta un aumento en los casos de 61.08% y una tasa de 35.83%, en el grupo de 60 a 69 años se tiene un aumento en el porcentaje de cambio en el número de casos como en la tasa de 46.56% y 28.95% respectivamente, de 70 y más años se encuentra una porcentaje de cambio de 102.27% y 72.76% en el numero y tasa respectivamente, en el total de este periodo encontramos un aumento en el porcentaje de cambio de 56.05% en los casos y 43.8% en la tasa, todos estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra un aumento en los porcentajes de cambio en el grupo de 20 a 29 años con un numero de caos de 24.46% y 16.41% en la tasa, de 30 a 39 años con 37.36% para el numero como 27.62% para la tasa, de 40 a 49 años se encuentra un aumento en el número de casos del 36.88%% y una tasa del 20.06%, en el total de este periodo se encuentra un aumento en el número de casos del 34.25% y un porcentaje de cambio en la tasa de 18.08%, todos estos valores tienen una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, tienen un porcentaje de cambio a la alza, de 20 a 29 años tenemos un aumento del número de casos de 97.61% y una tasa de 87.06%, de 30 a 39 años se encuentra un aumento en el numero como en la tasa de 135.60% y 95.98% respectivamente, de 40 a 49 años se presenta un aumento en el número de casos de 126.64% con una aumento en la tasa de 59.27%, de 50 a 59 años se presenta una aumento tanto en el número de casos como en la tasa de 135.68% y 46.91% respectivamente, de 60 a 69 años hay un aumento de 90.84% en los casos y 24.56% en la tasa, en el total de este periodo se encuentra un aumento del número de casos de 121.75% y un 72.73% en la tasa, todos estos valores con una p estadísticamente significativa.

En el caso de la TB extrapulmonar sin DM, se observa un incremento en las tasas (1347 casos, tasa 2.42 por 100,000 hab. a 2987, tasa de 4.18) de 72.73%. El incremento fue significativo con excepción del grupo de edad de 70 y más.

Tabla 5) **Tuberculosis extrapulmonar sin DM**

TB EXTRAPULMONAR NO DM		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															p*	% de cambio	p*	% de cambio	p*	% de cambio
20-29	No.	376	405	437	479	496	527	597	646	664	720	754	743	6844	<0.001	40.16	<0.001	24.46	<0.001	97.61
	Tasa	2.01	2.14	2.29	2.49	2.56	2.87	3.23	3.48	3.55	3.72	3.86	3.76	3		42.79		16.41		87.06
30-39	No.	323	361	434	417	452	511	554	633	603	684	708	761	6441	<0.001	58.20	<0.001	37.36	<0.001	135.60
	Tasa	2.24	2.44	2.87	2.7	2.86	3.27	3.44	3.89	3.67	4.03	4.12	4.39	3.36		45.98		27.62		95.98
40-49	No.	244	257	334	314	365	396	404	486	485	502	546	553	4886	<0.001	62.30	0.007	36.88	<0.001	126.64
	Tasa	2.48	2.51	3.14	2.84	3.19	3.45	3.29	3.84	3.73	3.8	4.01	3.95	3.41		39.11		20.06		59.27
50-59	No.	185	221	255	243	310	298	301	322	363	377	378	436	3689	<0.001	61.08	0.072	44.85	<0.001	135.68
	Tasa	3.07	3.53	3.92	3.58	4.38	4.17	3.88	3.97	4.29	4.19	4.05	4.51	4		35.83		16.24		46.91
60-69	No.	131	137	170	181	174	192	192	216	224	258	271	250	2396	0.012	46.56	0.473	30.21	<0.001	90.84
	Tasa	3.42	3.47	4.17	4.3	4	4.41	4.11	4.46	4.47	4.72	4.79	4.26	4.26		28.95		3.65		24.56
70 y +	No.	88	140	171	150	154	178	177	222	178	201	203	244	2106	0.003	102.27	0.203	37.85	0.163	177.27
	Tasa	3.01	4.61	5.42	4.57	4.51	5.2	4.84	5.87	4.55	4.4	4.31	5.03	4.71		72.76		3.93		67.11
Total	No.	1347	1521	1801	1784	1951	2102	2225	2525	2517	2742	2860	2987	26362	<0.001	56.05	0.001	34.25	<0.001	121.75
	Tasa	2.42	2.66	3.07	2.97	3.17	3.48	3.54	3.93	3.84	4	4.08	4.18	3.49		43.80		18.08		72.73

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la ***tabla 6*** se muestra las tendencias de TBE total, en donde encontramos en el periodo de 2000 a 2005 un porcentaje de cambio tanto en el número de casos como en la tasa de 40.74% y 43.56% respectivamente en las edades de 20 a 29 años, de 30 a 39 años se cuenta con un porcentaje de cambio del número de casos es 54.33% y una tasa de 42.67%, de 40 a 49 años hay un aumento de 62.99% en los casos y una tasa de 39.92%, de 50 a 59 años se presenta un aumento en los casos de 64.85% y una tasa de 39.1%, de 60 a 69 años hay un aumento en el porcentaje de cambio en el número de casos como en la tasa de 43.24% y 25.58% respectivamente, de 70 y más años se encuentra una porcentaje de cambio de 102.13% y 72.9% en el numero y tasa respectivamente, en el total de este periodo hay un porcentaje de cambio de 55.78% en los casos y 43.87% en la tasa, todos estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra un aumento en los porcentajes de cambio en el grupo de 20 a 29 años con un numero de caos de 23.53% y 15.71% en la tasa, de 30 a 39 años con 38.09% para el numero como 28.29% para la tasa, de 40 a 49 años se encuentra un aumento en el número de casos del 37.67%% y una tasa del 20.73%, de 50 a 59 años se presenta un porcentaje de cambio en el número de caos del 47.79% y en la tasa del 18.88% y en el total de este periodo se encuentra un aumento en el número de casos del 35.6% y un porcentaje de cambio en la tasa de 19.43%, todos estos valores tienen una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, tienen un porcentaje de cambio en el grupo 20 a 29 años tenemos un aumento del número de casos de 100% y una tasa de 89.6%, de 30 a 39 años se encuentra un aumento en el numero como en la tasa de 137.01% y 97.41% respectivamente, de 40 a 49 años se presenta un aumento en el número de casos de 137.4% y una tasa de 67.05%, de 50 a 59 años se presenta una aumento tanto en el número de casos como en la tasa de 164.85% y 65.37% respectivamente, de 60 a 69 años hay un aumento de 118.92% en los casos y 42.89% en la tasa, en el grupo de 70 y más se presenta un porcentaje de cambio en el número de casos del 201.06% y un aumento en la tasa del 81.62%, en el total de este periodo se encuentra un aumento del número de casos de 133.52% y un 82.21% en la tasa, todos estos valores con una p estadísticamente significativa.

En resumen, en el caso de todos los casos con TB extrapulmonar se observó un incremento en las tasas (1411 casos, tasa de 2.53 por 100,000 a 3295 casos, tasa de 4.61) de 82.21, significativo para todos los grupos de edad.

Tabla 6) Tuberculosis extrapulmonar total.

TB EXTRAPULMONAR TOTAL		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															p*	% de cambio	p*	% de cambio	p*	% de cambio
20-29	No.	378	407	438	483	500	532	612	652	672	729	769	756	6928	<0.001	40.74	<0.001	23.53	<0.001	100.00
	Tasa	2.02	2.15	2.3	2.51	2.58	2.9	3.31	3.51	3.6	3.77	3.93	3.83	3.04		43.56		15.71		89.60
30-39	No.	335	369	439	421	458	517	575	662	624	713	741	794	6648	<0.001	54.33	<0.001	38.09	<0.001	137.01
	Tasa	2.32	2.5	2.9	2.72	2.9	3.31	3.57	4.07	3.8	4.2	4.31	4.58	3.47		42.67		28.29		97.41
40-49	No.	254	274	349	328	388	414	438	531	518	547	595	603	5239	<0.001	62.99	0.004	37.67	<0.001	137.40
	Tasa	2.58	2.68	3.28	2.97	3.39	3.61	3.57	4.2	3.98	4.14	4.37	4.31	3.65		39.92		20.73		67.05
50-59	No.	202	240	271	259	333	333	362	380	433	449	451	535	4248	<0.001	64.85	0.019	47.79	<0.001	164.85
	Tasa	3.35	3.83	4.16	3.82	4.71	4.66	4.66	4.69	5.12	4.99	4.83	5.54	4.61		39.10		18.88		65.37
60-69	No.	148	152	192	196	192	212	235	271	288	318	347	324	2875	0.017	43.24	0.162	37.87	<0.001	118.92
	Tasa	3.87	3.85	4.71	4.65	4.42	4.86	5.03	5.6	5.74	5.82	6.13	5.53	5.11		25.58		9.94		42.89
70 y +	No.	94	149	195	160	165	190	208	253	207	248	242	283	2394	0.004	102.13	0.248	36.06	0.001	201.06
	Tasa	3.21	4.91	6.18	4.88	4.83	5.55	5.69	6.69	5.29	5.43	5.14	5.83	5.35		72.90		2.46		81.62
Total	No.	1411	1591	1884	1847	2036	2198	2430	2749	2742	3004	3145	3295	28332	<0.001	55.78	<0.001	35.60	<0.001	133.52
	Tasa	2.53	2.78	3.22	3.08	3.31	3.64	3.86	4.28	4.18	4.38	4.49	4.61	3.75		43.87		19.43		82.21

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la ***tabla 7*** se muestra las tendencias de TBTF con DM, en donde encontramos en el periodo de 2000 a 2005 un porcentaje de cambio tanto en el número de casos 22% y una tasa de 22.22% en las edades de 20 a 29 años, en el grupo de 40 a 49 años se presenta un aumento 32.87% en el número de casos y con una tasa de 14.03%, de 50 a 59 años se presenta un aumento en los casos de 39.41% y una tasa de 17.35%, de 70 y más años se encuentra una porcentaje de cambio dele número de casos del 70.78% y una tasa aumentada 45.73%, en el total de este periodo encontramos un aumento en el porcentaje de cambio de 32.74% en los casos y 22.45% en la tasa, todos estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra un aumento en los porcentajes de cambio en el grupo de 30 a 39 años con 13.2% para el numero como 4.9% para la tasa, de 70 y más años se presenta un porcentaje de cambio en el número de caos del 4.71% y en la tasa del -21.07% y en el total de este periodo se encuentra un aumento en el número de casos del 14.91% y un porcentaje de cambio en la tasa de 1.27%, todos estos valores tienen una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, tienen un porcentaje de cambio a la alza, de 20 a 29 años tenemos un aumento del número de casos de 164% y una tasa de 148.15%, de 30 a 39 años se encuentra un aumento en el numero como en la tasa de 121.89% y 84.89% respectivamente, de 40 a 49 años se presenta un aumento en el número de casos de 129.2% con una aumento en la tasa de 61.31%, de 50 a 59 años se presenta una aumento tanto en el número de casos como en la tasa de 163.77% y 64.41% respectivamente, de 60 a 69 años hay un aumento de 137.54% en los casos y 55.12% en la tasa, en el grupo de 70 y más se presenta un porcentaje de cambio en el número de casos del 159.74% y un aumento en la tasa del 56.36%, en el total de este periodo se encuentra un aumento del número de casos de 143.86% y un 90.14% en la tasa, todos estos valores con una p estadísticamente significativa.

En resumen en TB en todas sus formas en pacientes con DM se observó un incremento en las tasas (1637 casos, tasa de 2.94 por 100,000 hab a 3992 casos a 5.59 casos por 100,000) de 90.14%, significativo para todos los grupos de edad.

Tabla 7) Tuberculosis todas sus formas con Diabetes Mellitus

TB TODAS SUS FORMAS/DM		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															p*	% de cambio	p*	% de cambio	p*	% de cambio
20-29	No.	50	44	60	55	77	61	126	129	132	152	139	132	1157	0.019	22.00	0.918	4.76	<0.001	164.00
	Tasa	0.27	0.23	0.31	0.29	0.4	0.33	0.68	0.69	0.71	0.79	0.71	0.67	0.51		22.22		-1.47		148.15
30-39	No.	201	175	218	182	236	219	394	403	416	472	527	446	3889	0.355	8.96	0.013	13.20	<0.001	121.89
	Tasa	1.39	1.18	1.44	1.18	1.49	1.4	2.45	2.48	2.53	2.78	3.07	2.57	2.03		0.72		4.90		84.89
40-49	No.	435	422	487	430	513	578	881	931	920	968	1080	997	8642	0.033	32.87	0.409	13.17	<0.001	129.20
	Tasa	4.42	4.12	4.58	3.89	4.48	5.04	7.19	7.37	7.07	7.32	7.94	7.13	6.03		14.03		-0.83		61.31
50-59	No.	472	485	593	495	579	658	1009	1073	1124	1226	1251	1245	10210	0.029	39.41	0.99	23.39	<0.001	163.77
	Tasa	7.84	7.75	9.11	7.3	8.19	9.2	12.99	13.24	13.29	13.62	13.41	12.89	11.08		17.35		-0.77		64.41
60-69	No.	325	292	409	316	394	394	682	668	721	777	807	772	6557	0.167	21.23	0.154	13.20	<0.001	137.54
	Tasa	8.49	7.39	10.02	7.5	9.06	9.04	14.6	13.8	14.37	14.22	14.26	13.17	11.65		6.48		-9.79		55.12
70 y +	No.	154	170	202	165	209	263	382	372	395	454	438	400	3604	<0.001	70.78	0.001	4.71	<0.001	159.74
	Tasa	5.27	5.6	6.4	5.03	6.12	7.68	10.44	9.83	10.09	9.93	9.3	8.24	8.06		45.73		-21.07		56.36
Total	No.	1637	1588	1969	1643	2008	2173	3474	3576	3708	4049	4242	3992	34059	<0.001	32.74	<0.001	14.91	<0.001	143.86
	Tasa	2.94	2.78	3.36	2.74	3.27	3.6	5.52	5.57	5.66	5.9	6.06	5.59	4.5		22.45		1.27		90.14

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la **tabla 8** se observa en el periodo de 2000 a 2005 un porcentaje de cambio tanto en el número de casos como en la tasa de 22.37% y 24.6% respectivamente en las edades de 20 a 29 años, de 30 a 39 años se cuenta con un porcentaje de cambio del número de casos es 30.11% y una tasa de 20.08%, de 70 y más años se encuentra una porcentaje de cambio del número de casos de 44.59% y 23.43% en la tasa, en el total de este periodo encontramos un aumento en el porcentaje de cambio de 27.99% en los casos y 18.12% en la tasa, todos estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra un aumento en los porcentajes de cambio en el grupo de 40 a 49 años se encuentra un aumento en el número de casos del 7.7% y una tasa disminuida del -5.54%, en el grupo de 50 a 59 años se presenta un porcentaje de cambio en el número de caos del 14.38% y en la tasa disminuida del -8.05%, de 60 a 69 años se presentan un porcentaje de cambio del 6.64% y una tasa disminuida del -15.04%, en el grupo de 70 y más se presenta un porcentaje de cambio en el número de casos del 0.7% con una tasa del -24.1% y en el total de este periodo se encuentra en el número de casos 6.87% y un porcentaje de cambio en la tasa disminuido de -5.86%, todos estos valores tienen una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, tienen un porcentaje en los grupos de 20 a 29 años un aumento del número de casos de 23.34% y una tasa de 16.66%, de 30 a 39 años se encuentra un aumento en el numero como en la tasa de 37.75% y 14.63% respectivamente, de 40 a 49 años se presenta un aumento en el número de casos de 27.24% con una disminución en la tasa de -10.53%, de 50 a 59 años se presenta una aumento en el número de casos de 34.31% y una tasa disminuida de -16.25%, de 60 a 69 años hay un aumento de 5.65% en los casos y una disminución del -31.03% en la tasa, en el grupo de 70 y más se presenta un porcentaje de cambio en el número de casos del 35.75% y una tasa disminuida -18.19%, en el total de este periodo se encuentra un aumento del número de casos de 27.58% y un -0.47% en la tasa, todos estos valores presentan una p estadísticamente significativa.

En resumen en TB en todas sus formas en pacientes sin DM se observó un decremento en las tasas (11870 casos, tasa de 21.3 por 100,000 hab a 15144 casos, 21.2 casos por 100,000) de 0.47, significativo para todos los grupos de edad. Los grupos de edad de 20 a 29 y de 30 a 39 años presentaron un incremento en las tasas, en tanto que el resto de grupos de edad presentó un decremento estadísticamente significativo

Tabla 8) Tuberculosis todas sus formas sin Diabetes Mellitus

TB TODAS SUS FORMAS NO DM		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															p	% de cambio	p	% de cambio	p	% de cambio
20-29	No.	2914	3249	3365	3290	3410	3566	3488	3519	3445	3634	3742	3594	41216	<0.001	22.37	0.354	3.04	<0.001	23.34
	Tasa	15.61	17.2	17.64	17.09	17.57	19.45	18.88	18.94	18.43	18.77	19.14	18.21	18.08		24.60		-3.55		16.66
30-39	No.	2408	2669	2964	2874	2864	3133	3035	3094	3045	3041	3200	3317	35644	<0.001	30.11	0.919	9.29	0.026	37.75
	Tasa	16.68	18.05	19.59	18.58	18.13	20.03	18.85	19	18.52	17.9	18.63	19.12	18.6		20.08		1.43		14.63
40-49	No.	2100	2347	2572	2487	2510	2695	2481	2607	2563	2560	2713	2672	30307	0.149	28.33	0.013	7.70	<0.001	27.24
	Tasa	21.36	22.92	24.16	22.51	21.92	23.49	20.23	20.62	19.7	19.36	19.94	19.11	21.13		9.97		-5.54		-10.53
50-59	No.	1676	2008	2165	2082	2130	2228	1968	2079	2026	2069	2096	2251	24778	0.216	32.94	<0.001	14.38	<0.001	34.31
	Tasa	27.82	32.08	33.25	30.7	30.13	31.15	25.34	25.66	23.96	22.98	22.46	23.3	26.9		11.97		-8.05		-16.25
60-69	No.	1505	1556	1786	1804	1731	1739	1491	1573	1505	1553	1561	1590	19394	0.788	15.55	<0.001	6.64	<0.001	5.65
	Tasa	39.32	39.37	43.77	42.84	39.81	39.9	31.92	32.5	30	28.41	27.59	27.12	34.45		1.48		-15.04		-31.03
70 y +	No.	1267	1615	1721	1717	1706	1832	1708	1704	1645	1721	1665	1720	20021	<0.001	44.59	<0.001	0.70	<0.001	35.75
	Tasa	43.32	53.18	54.53	52.32	49.97	53.47	46.69	45.04	42.02	37.66	35.35	35.44	44.76		23.43		-24.10		-18.19
Total	No.	11870	13444	14573	14254	14351	15193	14171	14576	14229	14578	14977	15144	171360	<0.001	27.99	<0.001	6.87	<0.001	27.58
	Tasa	21.3	23.52	24.87	23.74	23.34	25.16	22.52	22.69	21.72	21.25	21.39	21.2	22.66		18.12		-5.86		-0.47

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

En la ***tabla 9*** se muestra las tendencias de TBTF total, en donde encontramos en el periodo de 2000 a 2005 un porcentaje de cambio tanto en el número de casos como en la tasa de 22.37% y 24.7% respectivamente en las edades de 20 a 29 años, de 30 a 39 años se cuenta con un porcentaje de cambio del número de casos es 28.48% y una tasa de 18.59%, en el grupo de 40 a 49 años se presenta un porcentaje de cambio en el numero de caso de 29.11% y una tasa de 10.67%, en las edades de 50 a 59 años el numero de casos aumento un 34.36% así como us tasa de 13.15%, de 70 y más años se encuentra una porcentaje de cambio del número de casos de 47.43% y 25.85% en la tasa, en el total de este periodo encontramos un aumento en el porcentaje de cambio de 28.57% en los casos y 18.65% en la tasa, todos estos valores tienen una p estadísticamente significativa. En el periodo que compete de 2007 a 2012 se encuentra un aumento en los porcentajes de cambio en el grupo de 50 a 59 años se presenta un porcentaje de cambio en el número de caos del 17.43% y en la tasa disminuida del -5.63%, de 60 a 69 años se presentan un porcentaje de cambio del 8.70% y una tasa disminuida del -13.41%, en el grupo de 70 y más se presenta un porcentaje de cambio en el número de casos del 1.44% con una tasa del -23.54% y en el total de este periodo se encuentra en el número de casos 8.45% y un porcentaje de cambio en la tasa disminuido de -4.49%, todos estos valores tienen una p significativa. Cuando juntamos los dos periodos y vemos su tendencia que va de 2000 a 2012, tienen un porcentaje en los grupos de 20 a 29 años un aumento del número de casos de 25.71% y una tasa de 18.90%, de 30 a 39 años se encuentra un aumento en el numero como en la tasa de 44.23% y 20.03% respectivamente, de 50 a 59 años se presenta una aumento en el número de casos de 62.76% y una tasa aumentada del 1.46%, de 60 a 69 años hay un aumento de 29.07% en los casos y una disminución del -15.75% en la tasa, en el grupo de 70 y más se presenta un porcentaje de cambio en el número de casos del 49.19% y una tasa disminuida -10.10%, en el total de los totales se encuentra un aumento del número de casos de 41.67% y un 10.48% en la tasa, todos estos valores presentan una p estadísticamente significativa.

En resumen, para todas las formas de TB, las tasas presentaron un incremento (13,507 casos, tasa de 24.24 casos por 100,000 hab a 19, 136, tasa de 26.78) 10.48%. En los grupos de 20 a 29, de 30 a 39 y de 50 a 59 el incremento fue estadísticamente significativo96 en tanto que en los grupos de edad de 60 a 69 y 70 y más se presentó un decremento. En el grupo de 40 a 49 las tasas permanecieron estables

Tabla 9) Tuberculosis todas sus formas total.

TB TODAS SUS FORMAS TOTAL		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total	2000-2005		2007-2012		2000-2012	
															P	% de cambio	p	% de cambio	p	% de cambio
20-29	No.	2964	3293	3425	3345	3487	3627	3614	3648	3577	3786	3881	3726	42373	<0.001	22.37	0.374	3.10	<0.001	25.71
	Tasa	15.87	17.44	17.95	17.38	17.97	19.79	19.56	19.63	19.14	19.55	19.86	18.87	18.58		24.70		-3.53		18.90
30-39	No.	2609	2844	3182	3056	3100	3352	3429	3497	3461	3513	3727	3763	39533	<0.001	28.48	0.436	9.74	<0.001	44.23
	Tasa	18.07	19.24	21.03	19.76	19.62	21.43	21.3	21.48	21.05	20.68	21.69	21.69	20.63		18.59		1.83		20.03
40-49	No.	2535	2769	3059	2917	3023	3273	3362	3538	3483	3528	3793	3669	38949	0.029	29.11	0.092	9.13	0.981	44.73
	Tasa	25.78	27.05	28.74	26.4	26.4	28.53	27.42	27.99	26.78	26.68	27.87	26.24	27.16		10.67		-4.30		1.78
50-59	No.	2148	2493	2758	2577	2709	2886	2977	3152	3150	3295	3347	3496	34988	0.036	34.36	<0.001	17.43	<0.001	62.76
	Tasa	35.66	39.83	42.36	38	38.32	40.35	38.34	38.91	37.26	36.6	35.87	36.18	37.98		13.15		-5.63		1.46
60-69	No.	1830	1848	2195	2120	2125	2133	2173	2241	2226	2330	2368	2362	25951	0.412	16.56	<0.001	8.70	<0.001	29.07
	Tasa	47.81	46.75	53.8	50.34	48.88	48.94	46.52	46.31	44.37	42.63	41.85	40.28	46.1		2.36		-13.41		-15.75
70 y +	No.	1421	1785	1923	1882	1915	2095	2090	2076	2040	2175	2103	2120	23625	<0.001	47.43	<0.001	1.44	<0.001	49.19
	Tasa	48.59	58.78	60.93	57.35	56.09	61.15	57.13	54.87	52.11	47.59	44.65	43.68	52.82		25.85		-23.54		-10.10
Total	No.	13507	15032	16542	15897	16359	17366	17645	18152	17937	18627	19219	19136	205419	<0.001	28.57	<0.001	8.45	<0.001	41.67
	Tasa	24.24	26.3	28.23	26.48	26.6	28.76	28.04	28.26	27.37	27.15	27.44	26.78	27.17		18.65		-4.49		10.48

**, Prueba χ^2*

TB, Tuberculosis

DM, Diabetes Mellitus.

No, Número.

% porcentaje

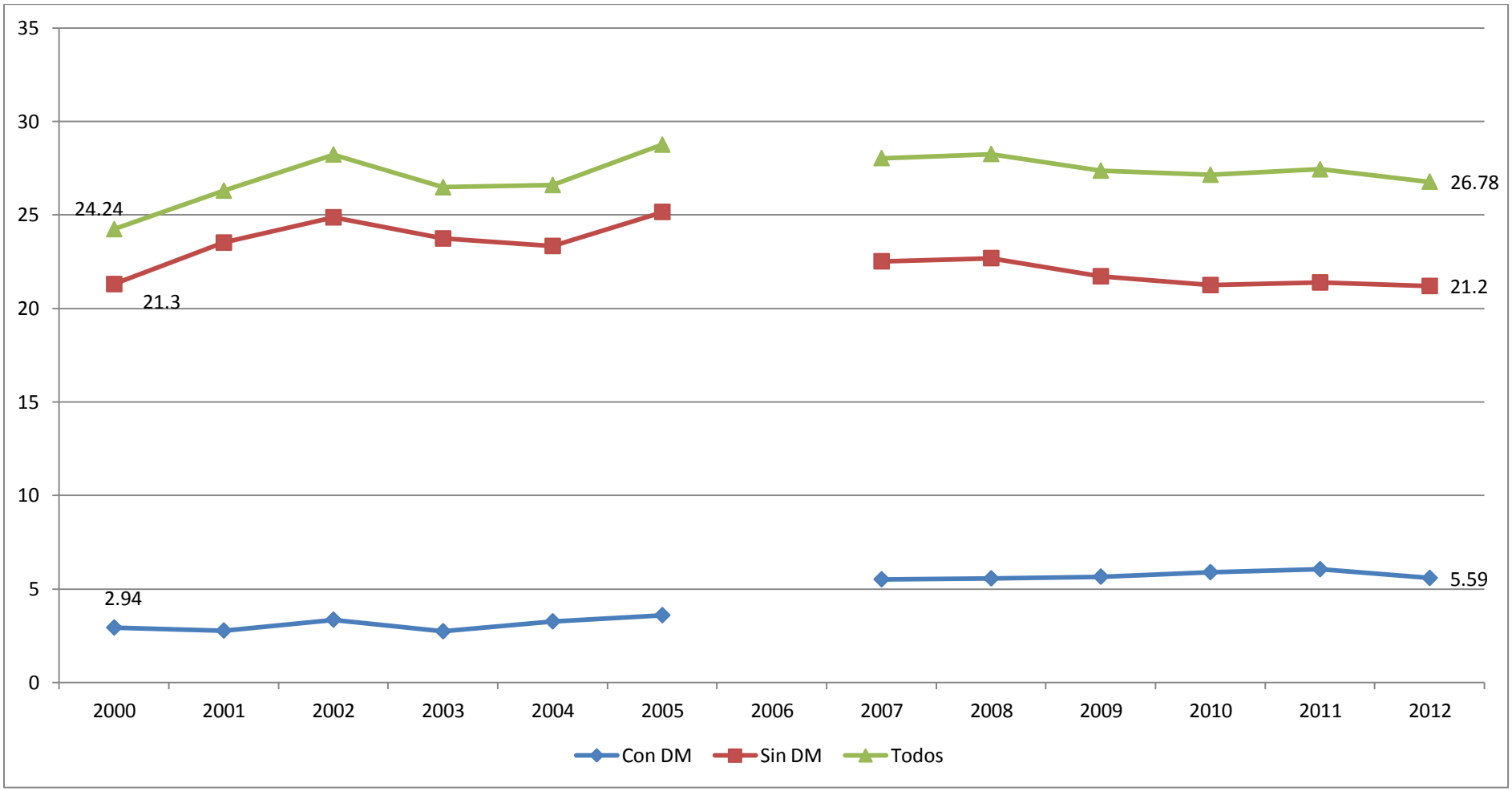
A continuación se presentan las graficas con las tendencias anuales, de los dos periodos, de 200 a 2005 y de 2007 a 2012, se pueden observar en las tres graficas la falta del año 2006

En la grafica 1 observamos el comportamiento de las tasas de incidencia anual de los caso de TB en todas sus formas.

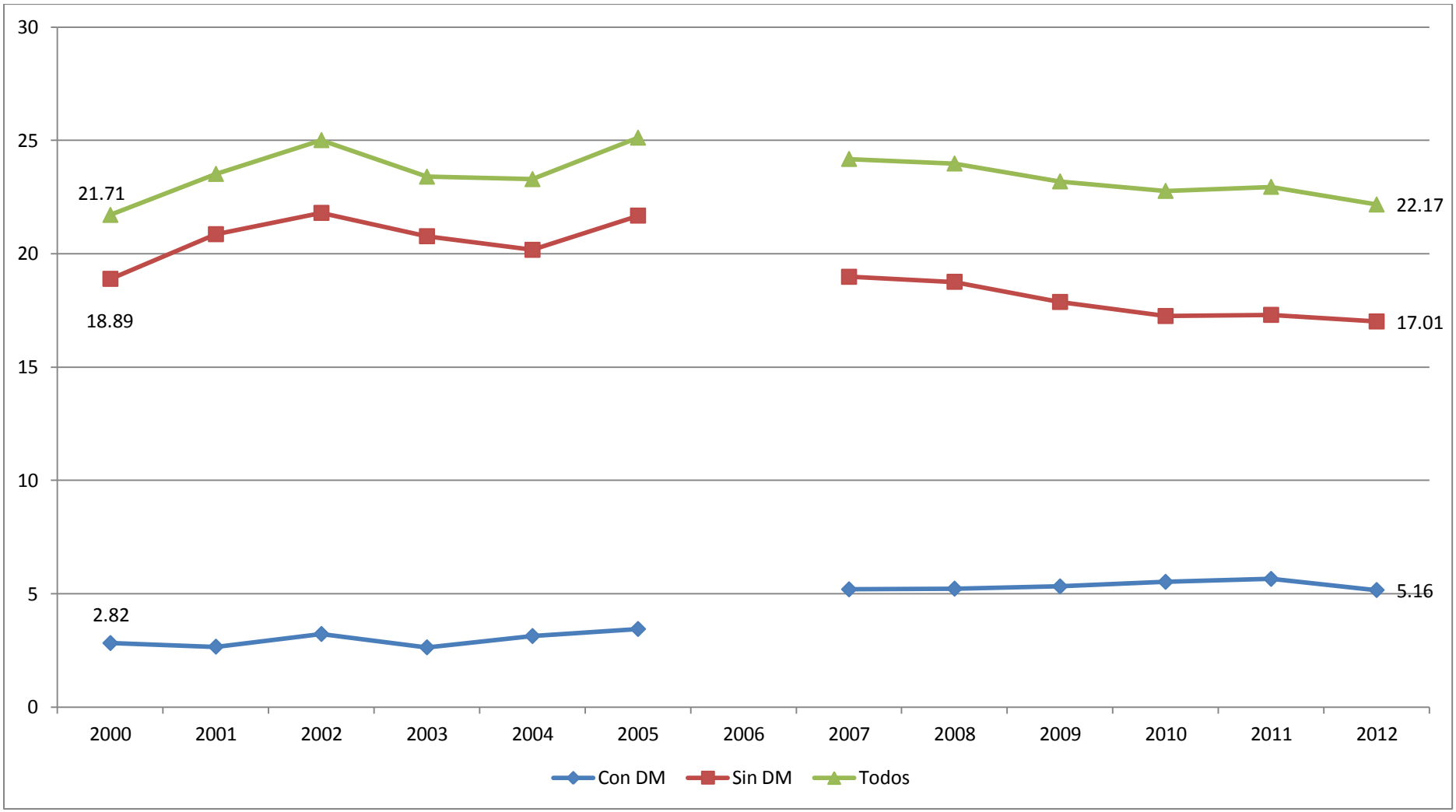
En la grafica 2, se observa las tasas de incidencia anual de los casos de TB pulmonar (TBP).

La grafica 3 se observa las tendencias anuales de la TB extrapulmonar (TBE). Cada una de estas graficas contiene las tendencias separadas, por los que presentan DM y los que no la padecen.

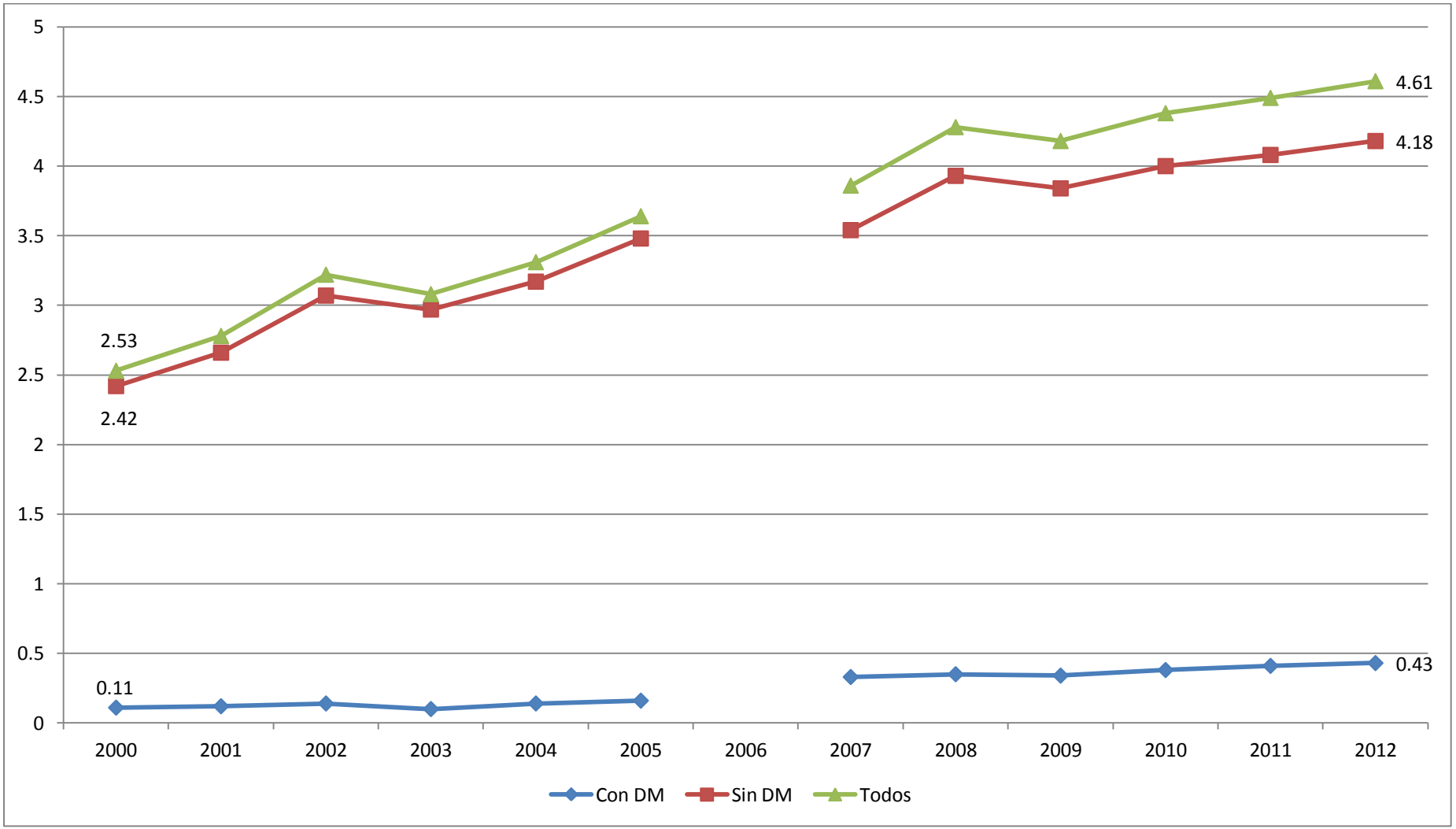
Gráfica 1. Tendencias de las tasas de incidencia de TB en todas sus formas, México 2000-2005 y 2007-2012.



Gráfica 2. Tendencias de las tasas de incidencia de TBP, México 2000-2005 y 2007-2012.



Gráfica 3. Tendencias de la incidencia tasa de TB extrapulmonar, México 2000-2005 y 2007-2012.



En la **tabla 10** se observa la estratificación de los datos por las siguientes variables: sexo, grupos de edad en decenios a partir de los 20 años, el periodo tipo de periodo, la región del país, la institución y el tipo de paciente de acuerdo al diagnóstico previo de DM. La primer columna corresponde a la variable en estudio, después, el total de paciente con TB, posteriormente los que presentan TB con DM, TB sin DM y el valor de p, la siguiente columna corresponde a la Razón de Momios (OR) en conjunto con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Esta tabla nos muestra que se encontró un total de 194,717 pacientes con TB, 62.03% (120,784/ 194,717) son hombres y 37.97% (73,933/194,717) son mujeres, del total 17.49% (31,059/ 194,717) presentan DM, de este grupo el 56.76% (19,332/34,059) son hombres y 43.24% (14,727/34,059) son mujeres, este género tiene 35% mas posibilidad de presentar TB. La mediana entre los pacientes con TB en de 45 años (32-59), encontrándose el 58.81% (114,500/194,705) de los casos entre los 20 a 49 años, mientras que la mediana de edad del grupo que padece DM se encuentra en 53 años (44-61), encontrándose el 55.36% (18,852/34,059) de los casos entre los 40 a 59 años, en el grupo de sin DM la mediana se encuentra en los 42 años (30-58), presentándose el 45.06% (72,374/160,646) entre los 20 a 39 años, el grupo de 50 a 59 años presenta momios de 2.55. Durante los periodos de 2000 a 2005 se presentaron el 48.64% (94,715/194,717) de los casos de TB, presentándose el mayor número de casos reportados durante el periodo de 2007 a 2012 con el 51.36% (100,002/194,717), así como en este periodo, 67.65% (23,041/34,059) de los pacientes estaban asociados con DM. La mayoría de los casos se presentaron en la región norte y sur del país con el 71.97% (140,123/194,700), al igual que el 72.97% (24,850/34,058) de pacientes asociados con DM. La Secretaria de salud (SSA) es la que diagnostica el 65.49% (127,515/194,717) de caso con TB, TB con DM el 58.06% (19,774/34,059) y TB sin DM el 67.06% (107,741/160,658) en el país. En el tipo de paciente, los retratados por fracaso son mayores en el grupo de TB con DM con 4.68% (1,568/33,502) en comparación con 2.77% (4,379/158,197) del grupo de TB sin DM.

Tabla 10) Características sociales

Característica	Total	TB con DM	TB sin DM	p-value*	OR (IC 95%)	p-value
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Sexo				<0.001**		
Hombre	120,784/194,717 (62.03)	19,332/34,059 (56.76)	101,446/160,654 (63.15)		1	
Mujer	73,933/194,717 (37.97)	14,727/34,059 (43.24)	59,206/160,652 (36.85)		1.31 (1.27-1.37)	<0.001
Edad (mediana (RIQ))	45 (32-59)	53 (44-61)	42 (30-58)	<0.001		
20-29	39,946/194,705 (20.52)	1,157/34,059 (3.40)	38,789/160,646 (24.15)		1	
30-39	37,474/194,705 (19.25)	3,889/34,059 (11.42)	33,585/160,646 (20.91)		0.49 (0.47-0.51)	<0.001
40-49	37,077/194,705 (19.04)	8,642/34,059 (25.37)	28,435/160,646 (17.70)		1.58 (1.54-1.63)	<0.001
50-59	33,290/194,705 (17.10)	10,210/34,059 (29.98)	23,080/160,646 (14.37)		2.55 (2.48-2.62)	<0.001
60-69	24,664/194,705 (12.67)	6,557/34,059 (19.25)	18,107/160,646 (11.27)		1.88 (1.82-1.93)	<0.001
70 y más	22,254/194,705 (11.43)	3,604/34,059 (10.58)	18,650/160,646 (10.58)		0.90 (0.87-0.94)	<0.001
Embarazo	97/73,933 (0.13)	14/14,727 (0.10)	83/59,206 (0.14)	0.176	1.71 (1.12-2.55)	0.007
Periodo				<0.001		
2000-2005	94,715/194,717 (48.64)	11,018/34,059 (32.35)	83,697/160,658 (52.10)		1	
2007-2012	100,002/194,717 (51.36)	23,041/34,059 (67.65)	76,961/160,658 (47.90)		2.27 (2.22-2.33)	<0.001
Región del país				<0.001		
Ciudad de México	8,206/194,700 (4.21)	1,734/34,058 (5.09)	6,472/160,642 (4.03)		1	
Norte	65,430/194,700 (33.61)	11,245/34,058 (33.02)	54,185/160,642 (33.73)		0.97 (0.95-0.99)	0.011
Centro	46,371/194,700 (23.82)	7,474/34,058 (21.94)	38,897/160,642 (24.21)		0.88 (0.86-0.91)	<0.001
Sur	74,693/194,700 (38.36)	13,605/34,058 (39.95)	61,088/160,642 (38.03)		1.08 (1.06-1.11)	<0.001
Institución				<0.001		
SSA	127,515/194,717 (65.49)	19,774/34,059 (58.06)	107,741/160,658 (67.06)		1	
IMSS	46,385/194,717 (23.82)	10,390/34,059 (30.51)	35,995/160,658 (22.40)		1.52 (1.48-1.56)	0.011
ISSSTE	7,274/194,717 (3.74)	1,967/34,059 (5.78)	5,307/160,658 (3.30)		1.79 (1.70-1.89)	<0.001
IMSS Oportunidades	4,8694/194,717 (2.50)	1,026/34,059 (3.01)	7,648/160,658 (4.76)		0.62 (0.58-0.66)	<0.001
Otras (DIF, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Privada y otras)	8674/194,717 (4.45)	1,026/34,059 (3.01)	7,648/160,658 (4.76)		1.07 (0.99-1.16)	0.055
Tipo de paciente				<0.001		
Nuevo	175,510/191,699 (91.55)	30,358/33,502 (90.62)	145,152/158,197 (91.75)		1	
Reingreso	6,120/191,699 (3.19)	892/33,502 (2.66)	5,228/158,197 (3.30)		0.80 (0.74-0.86)	<0.001
Recaída	4,122/191,699 (2.15)	684/33,502 (2.04)	3,438/158,197 (2.17)		0.94 (0.86-2.02)	0.137
Fracaso	5,947/191,699 (3.10)	1,568/33,502 (4.68)	4,379/158,197 (2.77)		1.72 (1.63-1.83)	<0.001
Casos nuevos	175,510/185,752 (94.49)	30,358/31,934 (95.06)	145,152/153,818 (94.37)		1	
Caso con retratamiento	10,242/185,752 (5.51)	1,576/31,934 (4.94)	8,666/153,818 (5.63)	<0.001	0.87 (0.82-0.92)	<0.001

***Prueba de x cuadrada, ** Prueba de T de Student**

En la **tabla 11**, se observa la estratificación de los datos por las siguientes variables: TBP, Método diagnostico, sensibilidad a fármacos, comorbilidades y uso de sustancias de acuerdo al diagnóstico de DM. La primer columna corresponde al nombre de la variable a estudiar, posteriormente al total de paciente con TB, la siguiente, los que presentan TB con DM, TB sin DM y el valor de p, la siguiente columna corresponde a la Razón de Momios (OR) en conjunto con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Se presenta TBP en el 86.46% (168,282/194,644) de los diagnosticados y se presenta en el 94.23% (32,089/34,055) de los pacientes con DM, en comparación del 84.81% (136,193/160,589) de las personas que no padecen DM, y hay 2.93 veces más momios de presentar TBP en pacientes con DM que en aquellos que no la padecen. La baciloscopias diagnostica el 76.09% (147,821/194,283) de la TB en el país, comportándose de igual forma en los pacientes con DM en el 85.09% (28,960/34,033) en comparación con los que no tienen DM, con el 74.17% (118,861/160,250), De un total de 194,717 casos, solo se realizaron 2,188 pruebas de drogoresistencia (1.12%), de las cuales el 42% (919/2,188) presentan multidrogoresistencia (MDR), en el grupo de portadores de DM el 51.66% (311/602) de los estudios realizados presentan MDR en comparación con el 38.34% (608/1,586) de los no DM, se presentan 72% mayor probabilidad de presentar una MDR en pacientes con TB y DM que en TB sin DM. La comorbilidad mas asociada a la TB después de la DM es desnutrición en un 9.45% (18,394/194,717) y posteriormente VIH con un 6.66% (12,961/194,717). Y hay un 75% menos probabilidad de que un paciente con TB y DM presente alcoholismo y 73% menos probabilidad de que utilice drogas intravenosas en comparación con los que no son diabéticos.

Tabla 11) Características clínicas

Característica	Total	TB con DM	TB sin DM	p-value*	OR (IC 95%)	p-value
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
TBP	168,282/194,644 (86.46)	32,089/34,055 (94.23)	136,193/160,589 (84.81)	<0.001	2.93 (2.79-3.07)	<0.001
Método diagnóstico				<0.001		
Cultivo	3,292/194,283 (1.69)	455/34,033 (1.34)	2,837/160,250 (1.77)		1	
Baciloscopía	147,821/194,283 (76.09)	28,960/34,033 (85.09)	118,861/160,250 (74.17)		1.99 (1.93-2.05)	<0.001
Radiológico	20,120/194,283 (10.36)	2,426/34,033 (7.13)	17,694/160,250 (11.04)		0.62 (0.59-.065)	<0.001
Histopatológico	11,282/194,283 (5.81)	743/34,033 (2.18)	10,539/160,250 (6.58)		0.32 (0.29-0.34)	<0.001
Otros	11,768/194,283 (6.06)	1,449/34,033 (4.26)	10,319/160,250 (6.44)		0.65 (0.61-0.68)	<0.001
Sensibilidad a fármacos				<0.001		
Sensible	1,093/2,188 (49.95)	232/602 (38.54)	861/1,586 (54.29)		1	
Resistente	176/2,188 (8.04)	59/602 (9.80)	117/1,586 (7.38)		1.36 (0.97-1.91)	0.063
MDR	919/2,188 (42.00)	311/602 (51.66)	608/1,586 (38.34)		1.72 (1.42-2309)	<0.001
Comorbilidades*						
Desnutrición	18,394/194,717 (9.45)	596/34,059 (1.75)	17,798/160,658 (11.08)	<0.001	0.14 (0.13-0.16)	<0.001
Insuficiencia cardiaca	582/194,717 (0.30)	57/34,059 (0.17)	525/160,658 (0.33)	<0.001	0.51 (0.38-0.67)	<0.001
Cirrosis	411/194,717 (0.21)	53/34,059 (0.16)	358/160,658 (0.22)	<0.001	0.70 (0.51-0.93)	0.014
EPOC	1,676/194,717 (0.86)	83/34,059 (0.24)	1,593/160,658 (0.99)	<0.001	0.24 (0.19-0.30)	<0.001
Edema agudo pulmonar	466/194,717 (0.24)	48/34,059 (0.14)	418/160,658 (0.26)	<0.001	0.54 (0.39-0.73)	<0.001
Neoplasias	533/194,717 (0.27)	53/34,059 (0.16)	480/160,658 (0.30)	<0.001	0.52 (0.38-0.69)	<0.001
VIH	12,961/194,717 (6.66)	221/34,059 (0.65)	12,740/160,685 (7.93)	<0.001	0.08 (0.07-0.09)	<0.001
Uso de sustancias						
Alcoholismo	10,712/194,717 (5.50)	553/34,059 (1.62)	10,159/160,658 (6.32)	<0.001	0.25 (0.22-0.27)	<0.001
Uso de drogas intravenosas	1,223/194,717 (0.63)	68/34,059 (0.20)	1,155 /160,658 (0.71)	<0.001	0.28 (0.21-0.35)	<0.001

** El valor referente es el no presentar la comorbilidad, TBP, Tuberculosis Pulmonar; MDR, Multidroresistente; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana.*

**Prueba de X cuadrada*

En la **tabla 12** se presentan los resultados al final del tratamiento, tanto para TB, TBP y TBE de acuerdo al diagnóstico de DM. En la primer columna se presentan las características de las variable, posteriormente en la siguiente columna es para los totales, la siguiente se encuentran los casos asociados con DM, después se encuentran los casos que no presentan DM, posteriormente se presenta el valor estadístico de p, la siguiente columna corresponde la valor de la Razón de Momios (OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95% y por último el valor de p del OR. En esta tabla se puede observar que el porcentaje de cura de los paciente con TB y DM es de 86.57% (24,473/28,269), en comparación con el 80.39% (97,562/121,358) de los no DM, el 1.98% (559/28,269) de los paciente asociados a DM presentan fracaso al tratamiento, un poco más elevado en comparación al 1.41% (1,714/121,358) de los que no presentan DM, esto quiere decir que hay un 41% de mayor probabilidad de presentar fracaso en los pacientes asociados a DM que los que no la tienen. Cuando se presenta TBP, el fracaso sigue siendo más elevado en los pacientes con DM con un 2.07% (556/26,821), en comparación con el 1.59% (1,666/104,673) de los no DM, presentándose un 31% más de probabilidad de fracaso en pacientes con TBP y DM en comparación de TBP sin DM, es interesante recalcar que los pacientes sin DM el abandono es mayor con un 8.64% (9,045/104,673), en comparación con el 4.41% (1,182/26,821) de los que presentan DM. Para la TBE los datos no son estadísticamente significativos.

Tabla 12) Resultado al final del tratamiento

Característica	Total	Con DM	Sin DM	p-value	OR (IC 95%)	p-value
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)			
Resultado de tratamiento TB				<0.001		
Cura más término de tratamiento	122,035/149,627 (81.56)	24,473/28,269 (86.57)	97,562/121,358 (80.39)		1	
Fracaso	2,273/149,627 (1.52)	559/28,269 (1.98)	1,714/121,358 (1.41)		1.41 (1.28-1.55)	<0.001
Abandono	11,335/149,627 (7.58)	1,253/149,335 (4.43)	10,082/121,358 (8.31)		0.51 (0.48-0.54)	<0.001
Muerte durante tratamiento	13,984/149,627 (1.52)	1,984/28,269 (7.02)	12,000/121,358 (8.31)		0.69 (0.66-0.72)	<0.001
Resultado de tratamiento TBP				<0.001		
Cura más término de tratamiento	107,594/131,494 (86.84)	23,291/26,821 (86.84)	84,303/104,673 (80.54)		1	
Fracaso	2,222/131,494 (1.64)	556/26,821 (2.07)	1,666/104,673 (1.59)		1.31 (1.19-1.44)	<0.001
Abandono	10,227/131,494 (7.78)	1,182/26,821 (4.41)	9,045/104,673 (8.64)		0.49 (0.46-0.52)	<0.001
Muerte durante tratamiento	11,451/131,494 (8.71)	1,792/26,821 (6.68)	9,659/104,673 (9.23)		0.70 (0.67-0.74)	<0.001
Resultado de tratamiento TBE				0.157		
Cura más término de tratamiento	14,417/18,091 (76.69)	1,182/1,448 (81.63)	13,235/16,643 (79.52)		1	
Fracaso	51/18,091 (0.28)	3/1,448 (0.21)	48/16,643 (0.29)		0.72 (0.14-2.23)	0.576
Abandono	1,102/18,091 (6.09)	71/1,448 (4.90)	1,031/16,643 (6.19)		0.78 (0.60-1.00)	<0.05
Muerte durante tratamiento	2,521/18,091 (13.94)	192/1,448 (13.26)	2,329/16,643 (13.99)		0.94 (0.80-1.10)	0.439

En la tabla 13 encontramos un comparativo bivariado de pruebas de sensibilidad y diferentes variables, en donde encontramos que, del total de pacientes a quienes se les practica prueba de susceptibilidad se observó una mayor proporción de hombres (69.51% versus 61.83%); en los grupos de edad 20 a 39, 49 a 49, 50 a 59 (23.10% versus 19.20%; 21.22% versus 18.93%; versus 18.49% versus 17.2%); realizadas en el periodo de 2007 a 2012 (89.54% versus 53.48%); la región Norte (51.30% versus 32.95%), la SSA (82.58% versus 65.05%); TB pulmonar (94.92% versus 86.14%), casos retratados (15.13% versus 5.31%); pacientes con DM (27.51% versus 17.38%).

Tabla 13) Tabla comparativa de realización de pruebas de farmacosensibilidad.

	Con PFS	Sin PFS	p-value*
	n/N (%)	n/N (%)	
Sexo			>0.001
Hombre	1,628/2,342 (69.51)	125,564/203,083 (61.83)	
Mujer	714/2,342 (30.49)	77,519/203,083 (38.17)	
Edad			>0.001
20-29	483/2,342 (20.62)	41,890/203,077 (20.63)	
30-39	541/2,342 (23.10)	38,992/203,077 (19.20)	
40-49	497/2,342 (21.22)	38,452/203,077 (18.93)	
50-59	433/2,342 (18.49)	34,555/203,077 (17.02)	
60-69	219/2,342 (9.35)	25,732/203,077 (12.67)	
70 y más	169/2,342 (7.22)	23,456/203,077 (11.55)	
Periodo			>0.001
2000-2005	245/2,342 (10.46)	94,470/203,089 (46.52)	
2007-2012	2,097/2,342 (89.54)	108,619/203,089 (53.48)	
Región del país			>0.001
Ciudad de México	24/2,341 (1.03)	8,805/203,072 (4.34)	
Norte	1,201/2,341 (51.30)	66,903/203,072 (32.95)	
Centro	617/2,341 (26.36)	49,476/203,072 (24.36)	
Sur	499/2,341 (21.32)	77,888/203,072 (38.35)	
Institución			>0.001
SSA	1,934/2,342 (82.58)	132,100/203,089(65.05)	
IMSS	325/2,342 (13.88)	48,625/203,089(23.94)	
ISSSTE	40/2,342 (1.71)	7,897/203,089(3.89)	
IMSS Oportunidades	21/2,342 (0.90)	9,388/203,089(4.62)	
Otras (DIF, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Privada y otras)	22/2,342 (0.94)	5,079/203,089(2.50)	
Tipo de TB			>0.001
TBE	119/2,342(5.08)	28,142/203,012(13.86)	
TB	2,223/2,342(94.92)	174,870/203,012(86.14)	
Tipo de paciente			>0.001
Casos nuevos	1,307/1,540 (84.87)	183,978/194,299(94.69)	
Casos con retratamiento	233/1,540 (15.13)	10,321/194,299(5.31)	
DM	602/2,188 (27.51)	33,457/192,529 (17.38)	>0.001
No DM	1,586/2,188 (72.47)	159,072/192,529 (82.62)	

*Prueba de x cuadrada, PFS; Pruebas de Farmacosensibilidad, SSA; Secretaria de Salud,IMSS; Instituto Mexicano del Seguro Social, ISSSTE; Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, TBE; tuberculosis extrapulmonar, TB; tuberculosis en todas sus formas, DM; Diabetes Mellitus

En la **tabla 14**, se puede observar los modelos de regresión logística, realizados para el fracaso al final del tratamiento, donde observamos en el primero de ellos, que el padecer diabetes hay 26% mayor probabilidad de presentar fracaso después del tratamiento en comparación de quienes no la padecen, el ser mujer hay 25% menor probabilidad de presentar fracaso al tratamiento en comparación con los hombres, el pertenecer a la región norte del país genera 64% de mayor probabilidad de padecer fracaso al tratamiento y el pertenecer a la región sur hay un 48% de mayor probabilidad en comparación con el centro del país, tener TBP hay 2.7 momios mas de padecer fracaso al final del tratamiento en comparación con los que presentan TBE, el ser un caso retratado hay 4.84 más momios de presentar fracaso al final del tratamiento en comparación de quien es tratado por primera vez, el paciente que presenta cirrosis hay 2.36 momios más de presentar fracaso al tratamiento en comparación de quien no la padece, el presentar desnutrición hay 37% mayor probabilidad de presentar fracaso al tratamiento en comparación de quien no la presenta.

En la **tabla 15** se presenta el segundo modelo realizado solamente en el 1.2% de pacientes en quienes se obtuvo prueba de farmacosusceptibilidad. Se observa que hay otras variables diferentes que en el primero, donde observamos que el tener DM es un factor protector para fracasar al tratamiento, pero aquí encontramos que estos no son valores estadísticamente significativos, ya que pasan por uno en los intervalos de confianza, pero, observamos que esto pacientes tienden a presentar MDR (OR 32.62), también observamos que hay una edad continua que lamentablemente tiene valores no estadísticamente significativos, ya que los intervalos de confianza del OR pasa por 1.

Tabla 14) Modelos de regresión logística para fracaso al final del tratamiento con grupos de edad

VARIABLE	OR (IC95%)
Diabetes	1.26 (1.12-1.41)*
Hombres	1
Mujeres	0.75 (0.67-0.82)*
20 a 49 años	1
41-64 años	1.02 (0.92-1.13)
65 y mas años	0.88 (0.76-1.02)
Región centro	1
Región Norte	1.64 (1.43-1.87)*
Región Sur	1.48 (1.30-1.68)*
TBP	2.71 (2.01-3.64)*
Retratamiento	4.84 (4.27-5.49)*
Cirrosis	2.36 (1.09-1.58)***
Desnutrición	1.37 (1.19-1.58)*

*p<0.001; **p<0.01 ***p<0.05; OR, Razón de Momios; IC, Intervalo de confianza; TBP, Tuberculosis Pulmonar.

Tabla 15) Modelos de regresión logística para fracaso al final del tratamiento con edad continua y farmacoresistencia

VARIABLE	OR (IC95%)
Diabetes	0.67 (0.44-1.01)
Hombres	1
Mujeres	0.77 (0.52-1.13)
Edad continua	0.99 (0.98-1.01)
Región centro	1
Región Norte	1.96 (1.21-3.18)**
Región Sur	4.22 (2.47-7.22)*
TBP	9.35 (1.13-76.84)***
Sensible a Tx	1
Resistente	3.61 (1.62-8.01)**
MDR	32.67 (19.77-53.97)*

*p<0.001; **p<0.01 ***p<0.05; OR, Razón de Momios; IC, Intervalo de confianza; TBP, Tuberculosis Pulmonar, Tx; tratamiento, MDR; Multidrogoresistente.

9) DISCUSIÓN

Dentro de los hallazgos más relevantes que podemos nombrar, se encuentra el incremento del porcentaje de cambio en las tasas de incidencia de TB en 2012 asociados con DM (90.14%) en contraste con el 2000. Por lo contrario, el porcentaje de cambio en la tasa de incidencia de TB sin DM en 2012 disminuyo (-0.47%) en comparación con el 2000. El 72.97% de los casos que presentaba TB y DM se encontraban en el Sur y Norte del país. Se presenta mayor resistencia a los medicamentos en los que padecen DM (9.80%) en contraste de quien no la presenta (7.38%), en cuanto a la multidrogoresistencia (MDR), es significativamente mayor en los que presentan este binomio (51.66%) en comparación de quienes no lo padece (38.34). En el resultado al final del tratamiento, se encontró presentan un mayor fracaso al tratamiento (1.98%) los que tienen TB y DM, en comparación con los que no padecen TB y DM (1.41%), esto se constata en un modelo de regresión logística de fracaso al final del tratamiento, donde se observa que los pacientes que padecen DM presentan 26% mayor probabilidad de fracaso al tratamiento.

Como se observan estos resultados, las tasas de incidencia están en aumento y se tiene una relación muy estrecha con los casos de DM, esto porque las personas con esta patología presentan aproximadamente tres veces mayor riesgo de desarrollar TB activa, en comparación con las personas que no tienen DM, esta asociación se observo en una revisión de 13 estudios [19], y en otros estudios poblacionales actuales [62].

Se han descrito cambios en el sistema inmune de los pacientes con tuberculosis activa y DM, incluyendo reducciones en la activación de los macrófagos alveolares y en la capacidad de producción de interleucina 10 [52,53], reducción de las citocinas Th1 [54,55], y las alteraciones en la respuesta innata [8,56], lo que puede provocar una reactivación de una TB latente.

En México la DM afecta entre del 10 al 15% de la población adulta [8, 65], y se postula a ser uno de los principales países con DM para 2030 [42]. Se ha observado en otros estudios de tendencias, que al aumentar las tasas de incidencia de diabetes la presencia de casos nuevos de TB también crecen [41, 63, 66], por otro lado en Corea del sur, que al implementar programas para reducir la incidencia de DM, ha disminuido la tasa de incidencia de TB y otras enfermedades [64].

La probabilidad de padecer el binomio TB y DM es mayor en las mujeres (OR 1.31 [IC 95% 1.27-1.37]). Las edades donde se presenta más el Binomio TB/DM, es entre los 40 y 59 años (55.35%), en contraste con los que no presentan DM (20 a 39 años), cabe mencionar que en las Encuestas Nacionales de Salud, las edades con mayor prevalencia de DM son 50 a 69 años [8,65], esto quiere decir que están en riesgo las edades productivas. Las regiones con mayor incidencia de TB y DM son el norte y el sur del país, encontrando una mayor probabilidad de padecer este binomio en el sur (OR 1.08, IC 95% [1.06-1.11]), cabe mencionar que las regiones con mayor prevalencia de DM son el Distrito Federal, Nuevo León y Veracruz [65], por lo cual en estos estados habría que intensificar la búsqueda de este binomio.

Encontramos que las comorbilidades de los pacientes con TB y DM la más frecuente es la desnutrición, un estudio comenta que la región sur del país es la más afectado por la desnutrición [66], esto quiere decir que los pacientes con diabetes que presentan desnutrición se encuentran descompensados y por lo cual es un grupo de mayor riesgo, ya que estas dos comorbilidades son bien reconocidas que provocan la Infección y/o reactivación de la TB, como lo comenta una revisión [72].

Se encontró el antecedente de retratamiento con menor probabilidad en los casos de TB y DM (OR 0.87 IC 95% [0.82-0.92]) en comparación con los casos que no la padecen. El tipo de paciente que ingresa a tratamiento, se comporta de la misma manera en los pacientes con y sin DM, exceptuando en aquellos que ingresaron después de haber fracasado, aumentan en los que padecen DM (4.68% [OR1.72 IC 95% (1.63-1.83)]) en comparación quienes no la padecen (2.77%).

Cuando revisamos el resultado al final del tratamiento, observamos que los pacientes que presentan el binomio TB y DM, se presenta una mayor probabilidad de fracaso (1.98% [OR 1.31 IC 95% (1.19-1.44)]) en comparación con los pacientes con TB sin DM, Esta observación concuerda con los resultados de un estudio de cohorte reciente realizado en México [57] y con los hallazgos de una revisión sistemática reciente en la cual se observó un mayor riesgo de fracaso y muerte en los pacientes con DM y TB. [43], Por otro lado, en nuestra población de estudio la frecuencia de defunciones durante el tratamiento en pacientes con diabetes fue menor a la observada en pacientes con diabetes. Esta observación contrasta con lo observado en la misma revisión en la cual se observó un mayor riesgo de fallecer durante tratamiento en los pacientes con diabetes el cual, se incrementó a casi cinco veces más cuando se ajustó el análisis por variables confusoras (tales como edad). Por otro lado nuestra observación coincide con el estudio de Jiménez Corona y cols. en el cual no se encontró que los pacientes con TB y DM tuvieran una mayor de probabilidad de fallecer durante tratamiento. En la literatura se ha descrito que los pacientes con TB y DM tienen mayor riesgo de recaer [43,57], observación que no podemos confirmar ya que no contamos con seguimiento después del tratamiento.

Esta falla al tratamiento puede estar dada por no contar con los niveles séricos de los medicamentos antifimicos por descompensación de la enfermedad, interacciones con los hipoglucemiantes orales, alteraciones gastrointestinales, como lo comentan un estudio de monitoreo terapéutico a pacientes con TB y DM [49], así como una revisión del control terapéutico del paciente con este Binomio [73], el tener mayor numero de fracasos en los casos de DM y TB quiere decir que el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) no está siendo probablemente efectivo en este grupo [49], y esto nos hace darnos cuenta la necesidad de generar nuevas alternativas farmacológicas por el incremento de esta drogoresistencia en este grupo con el binomio TB y DM, como lo comenta una revisión [70].

En cuanto a los resultados de farmacoresistencia se encontró, que los pacientes con DM presentan mayor multidroresistencia (MDR) (51.66% [OR 1.72 IC 95% (1.42-2309)]) en comparación de quien no la padece (38.34%), algunos autores ya han descrito anteriormente esta relación en pacientes México-Americanos [68], como también en otros países [69].

De un total de 194,717 casos, solo se realizaron 2,188 pruebas de drogoresistencia (1.12%), de las cuales el 42% (919/2,188) presentan multidrogoresistencia (MDR). En el grupo de portadores de DM, el 51.66% (311/602) de los estudios realizados presentan MDR en comparación con el 38.34% (608/1,586) de los no DM, se presentan 72% mayor probabilidad de presentar una MDR en pacientes con TB y DM que en TB sin DM. Hay 2.84 veces mayor probabilidad de realizar PFS en los retratados y 1.58 veces más probabilidad de realizar PFS en los DM. Por lo tanto la distribución de las características entre pacientes con y sin PFS indica que no es aleatoria la decisión de practicarla y por lo tanto, el subgrupo de pacientes con PFS no es representativo del total de pacientes. Esto explica el que los resultados para el riesgo de DM en relación al fracaso fue protector (ORa 0.67 (0.44 a 1.01) en comparación con el modelo que incluyó a todos los pacientes. En este segundo modelo, encontramos que el mayor riesgo para presentar fracaso fue el ser portador de una cepa MDR como ya se ha descrito previamente (43, 57).

10) CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este estudio se logro cumplir con los objetivos planteados.

Debido al incremento en las tasas de incidencia de diabéticos en el país, al aumento de casos de TB y DM, la no reducción de casos de 2000 a 2010 y el aumento de la MDR en este grupo, nos damos cuenta que estamos ante el inicio de un resurgimiento de la TB en nuestro país, que está afectando a todos los sectores de la población, que presentan DM.

Debido a los datos antes mencionados, en 2011 la OMS formó, junto con un grupo de expertos de distintos países, la *Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes*, cuyo objetivo fundamental se basa en guiar a

programas nacionales, clínicos y personas involucradas en el cuidado de pacientes y en la prevención y control de diabetes y tuberculosis de cómo establecer una respuesta coordinada para ambas enfermedades, tanto a nivel clínico como desde el punto de vista de los organismos involucrados [71] . Estas guías se basan en evidencia obtenida de revisiones sistemáticas y guías existentes en el diagnóstico y manejo de la TB y DM. Las recomendaciones que dan estas guías, que son medidas costo-efectivas, son las siguientes: 1) a toda persona con DM se le deberá realizar un tamizaje para tos crónica (tos que dura más de dos semanas) al momento del diagnóstico de DM y, de ser posible, durante las visitas subsecuentes; 2) los pacientes con diagnóstico de tuberculosis deben tener un tamizaje para diabetes al inicio de su tratamiento, cuando existen recursos económicos disponibles para el diagnóstico. Una recomendación extra seria para el CENAPRECE, quien lleva a cargo el programa nacional de TB, donde agregara un rubro de seguimiento anual, a los caso que padezcan DM para poder establecer la recurrencia y la real mortalidad debida a TB en este grupo con DM.

11) LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio al utilizar fuentes secundarias de información solamente pudo utilizar la información previamente recabada en la plataforma, por lo que la disponibilidad de información estuvo limitada a la obtenida con las preguntas aplicadas en el formato recabado en la plataforma. La principal limitación de la plataforma de datos, es que no se puede hacer un seguimiento especifico de cada uno de los pacientes que ingresan a la base de datos, porque al momento del ingreso se genera un nuevo número de folio no importando si el paciente tenía un ingreso previo el año pasado.

El diagnóstico de diabetes en los pacientes con tuberculosis tuvo dos fuentes: el que el paciente mismo refiriera que había sido diagnosticado previamente como con diabetes por un médico y el que el médico que diagnosticó la tuberculosis

hubiera investigado también la presencia de diabetes. Desconocemos cual es la proporción de pacientes que fueron diagnosticados al momento de realizar el diagnóstico de tuberculosis. Algunos de estos pacientes pudieron haber correspondido a cuadros de intolerancia a la glucosa que al remitir la tuberculosis pudieron haber retornado a valores normales.

Otro posible sesgo se refiere a la mayor conciencia que se ha ido creando tanto en el público en general como en los médicos y servicios de salud respecto a la diabetes en los años recientes en México. Por lo tanto la tendencia creciente que observamos en la frecuencia de la asociación puede deberse por lo menos parcialmente a una mayor búsqueda de diabetes en los pacientes con tuberculosis. Por otro lado en las Encuestas Nacionales se ha documentado entre los años 2000 y 2006 un incremento tanto en los pacientes con diagnóstico previo como en aquellos que desconocían su diagnóstico por lo que consideramos que efectivamente se ha presentado un incremento en el número real de personas con diabetes que se refleja en los datos de nuestro estudio.
El carecer de un año de información y que los datos obtenidos no sean similares y no iguales.

El número de personas con diabetes se estimó a partir de las Encuestas Nacionales ya que no se cuenta con un registro de pacientes con diabetes que permitiera ligar el registro de pacientes con tuberculosis con un registro de pacientes con DM..

Se contó con información de susceptibilidad farmacológica a medicamentos antituberculosis en un número reducido de pacientes.

Fortalezas del estudio

El estudio tienen las siguientes fortalezas:

1) Conjunta un número grande de sujetos que conforman el registro de todos los pacientes diagnosticados y notificados con tuberculosis y diabetes tanto pulmonar como extrapulmonar en 12 los años de estudio en México.
2) El que se contara con información sociodemográfica y clínica permitió ajustar los resultados de tratamiento por factores de confusión relevantes.

12) CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta propuesta de protocolo fue sometida a las Comisiones de Ética, Investigación y Bioseguridad del INSP, en las cuales fue aprobado el protocolo.
Los pacientes de esta base de datos han otorgado su autorización para que los datos se utilicen con fines epidemiológicos. La información obtenida será anónima, no se identificarán a los participantes y los datos se presentarán en formas de tablas que no permitan la identificación de pacientes individuales.

13) BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/key_points_es.pdf
2. World Health Organization (2020) Tuberculosis Fact Sheet. Fact Sheet No. 104.Available:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/print.html.
3. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis. Trends Microbiol 1998;6:107-112.
4. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.

5. Danaei G, Finucane M M, Lu Y, et al. National regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31–40.
6. The diabetes epidemic. Lancet 2011; 378: 99. [Editorial]
7. 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.
8. González-Hernández Y, Sada DE, Escobar-Gutiérrez A, Muños TM, Torres RM. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2009; 22 (1)
9. Farga V. Tuberculosis. Santiago de Chile. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. 1992.
10. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, eds. Harrison Principios de Medicina Interna (16th ed. edición). McGraw-Hill Professional. pp. 1062–1076
11. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med 2006; 100: 1862-1870.
12. Organization, W.H., Global Health Observatory Data Repository, 2011.
13. Organization, W.H., Deaths from CVD and diabetes. 2011.
14. Organization, W.H., Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2011: Geneva, Switzerland.
15. Villalpando, S., et al., Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. Salud Publica Mex, 2010. 52 Suppl 1: p. S19-26.
16. Enfermedades, C.N.d.P.P.y.C.d. *Acciones de TB/VIH y TB/DM en México*. XV Curso Actualización en el Diagnóstico de la tuberculosis en el Niño y el Adulto. 2001; Available from: http://cenave.gob.mx/tuberculosis/.
17. Centers for Disease Control and Prevention, *National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011.* 2011, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention,: Atlanta, GA: U.S.

18. Garza, A., A. Rodriguez-Lainz, and I.J. Ornelas, *The health of the California region bordering Mexico.* J Immigr Health, 2004. 6(3): p. 137-44.
19. 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.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-553.
21. Ljubic S, Balachandran A, Pavlic-Renar I, Barada A & Metelko Z (2004) Pulmonary infections in Diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 33, 115–124.
22. Pal D, Behera D, Gupta D & Aggarwal A (2002) Tuberculosis in patients receiving prolonged treatment with oral corticosteroids for respiratory disorders. *The Indian Journal of Tuberculosis* 49, 83–86
23. Kamboj M & Sepkowitz AK (2006) The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 42, 1592–95.
24. Golsha R, Rezaei SR, Shafiee A, Najafi L, Dashti M & Roshandel G (2009) Pulmonary tuberculosis and some underlying conditions in Golestan province of Iran, during 2001–2005. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 3, 1302–1306.
25. Al-Shoaib S (2000) Tuberculosis in chronic renal failure in Jeddah. *Journal of Infection* 40, 150–153.
26. Venkata RK, Kumar S, Krishna RP, Kumar SB, Padmanabhan S & Kumar S (2007) Tuberculosis in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology* 67, 217–220.
27. Kim MJ, Kim HR, Hwang SS *et al.* (2009) Prevalence and its predictors of extrapulmonary involvement in patient with pulmonary tuberculosis. *Journal of Korean Medical Science* 24, 237–241.

28. Hernandez-Garduno E & Perez-Guzman C (2007) Appetite and tuberculosis: is the lack of appetite an unidentified risk factor for tuberculosis? *Medical Hypotheses* 69, 869–872.
29. Khan QH (2006) Epidemiology of pulmonary tuberculosis in rural Aligarh. *Indian Journal of Community Medicine* 31, 39–40.
30. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramitto E & Dye C (2008) Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review.*BMC Public Health* 8, 289.
31. Schluger, NW and WN Rom 1998. The Host Immune Response to Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 157:679-691.
32. Guevara, A, A. Juárez, y R. Zenteno 2003. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas tecnologías diagnósticas. MEDUNAB. 6(16): 46–51.
33. Lennette, EH, A. Balows, WJ Hasuler and JP Truant 1983. Microbiología Clínica 3 ed. México: Editorial Interamericana.
34. Comstock, GW. 1982. Epidemiology of tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 25(3 Pt 2):8-15.
35. Mark J. Rosen Chronic Cough Due to Tuberculosis and Other Infections: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2006; 129: 197S-201S.
36. Gupta S, Shenoy VP, Mukhopadhyay C, Bairy I, Muralidharan S. Role of risk factors and socio-economic status in pulmonary tuberculosis: a search for the root cause in patients in a tertiary care hospital, South India.Trop Med Int Health. 2011 Jan;16(1):74-8. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02676.x. Epub 2010 Nov 23.
37. Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-Del-Valle M, Cano-Arellano B, Canizales-Quintero S, Ferreira-Guerrero E, Báez-Saldaña R,Téllez-Vázquez N, Nava-Mercado A, Juárez-Sandino L, Delgado-Sánchez G, Fuentes-Leyra CA, Montero-Campos R, Martínez-Gamboa RA, Small PM,Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Tuberculosis in ageing: high rates, complex diagnosis and poor clinical outcomes. Age Ageing. 2012 Mar 19. [Epub ahead of print]

38. Baker M, Das D, Venugopal K, Howden-Chapman P. Tuberculosis associated with household crowding in a developed country. J Epidemiol Community Health. 2008 Aug;62(8):715-21.
39. García-Sancho MC, García-García L, Báez-Saldaña R, Ponce-De-León A, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-Del-valle M, Ferreyra-Reyes L, Cano-Arellano B,Canizales-Quintero S, Palacios-Merino Ldel C, Juárez-Sandino L, Ferreira-Guerrero E, Cruz-Hervert LP, Small PM, Pérez-Padilla JR. Indoor pollution as an occupational risk factor for tuberculosis among women: a population-based, gender oriented, case-control study in Southern Mexico. Rev Invest Clin. 2009 Sep-Oct;61(5):392-8.
40. Internatinal Diabetes Federation. Diabetes y tuberculosis. 2011
41. Goldhaber-Fiebert JD, Jeon CY, Cohen T, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. *Int J Epidemiol* 2011; 40 (2): 417-428.
42. Internatinal Diabetes Federation. La carga mundial. 2011
43. Baker, MA , Harries AD , Jeon CY , Hart JE , Kapur A , Lönnroth K , Ottmani SE , Goonesekera SD , Murray MB. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 81.
44. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia Md Mde L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, Rojas R, Ferreyra-Reyes L, Cano-Arellano B, Bobadilla M, Small PM, Sifuentes-Osornio J: Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 2004, 27:1584-1590.
45. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Lauer JA, Dye C, Unwin N: Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health* 2007, 7:234.
46. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG: Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 1995, 76:529-533.
47. Dooley KE, Chaisson RE**:** Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009, 9**:**737-746.

48. NOM-006-SSA2-1993 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud. (modificada 2005)
49. Heysell SK, Moore JL, Keller SH, Houpt ER. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA. Emerg Infect Dis. 2010 Oct
50. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update. WHO/HTM/TB 2008.402
51. Secretaría de Salud. Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México. 2009.
52. Wang CH, Yu CT, Lin HC, *et al* Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis. Tuberc Lung Dis 1999;79:235–42.
53. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, *et al*. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus study.Diabetes 2002;51:1088–92.
54. Tsukaguchi K, Okamura H, Matsuzawa K, *et al*. (Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus). Kekkaku: (Tuberculosis) 2002;77:409–13.
55. Tsukaguchi K, Yoneda T, Yoshikawa M, *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;67:755–60.
56. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Pino PA, *et al*. Tuberculosis in poorly controlled type 2 diabetes: altered cytokine expression in peripheral white blood cells. Clin Infect Dis2008;47:634–41.
57. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, Canizales-Quintero S, Ferreira-Guerrero E, Báez-Saldaña R, Téllez-Vázquez N, Montero-Campos R, Mongua-Rodriguez N, Martínez-Gamboa RA, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment

and post-treatment outcomes.Thorax. 2013 Mar;68(3):214-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201756. Epub 2012 Dec 18

58. World Health Organization et al. Revised international definitions in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:213–15.
59. Samuel M. Behar, Maziar Divangahi & Heinz G. Remold. Evasion of innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*: is death an exit strategy?. *Nature Reviews Microbiology* 8, 668-674 (September 2010).
60. Clifford V. Harding & W. Henry Boom. Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors. *Nature Reviews Microbiology* 8, 296-307 (April 2010).
61. Bhatt, K. & Salgame, P. Host innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Immunol.* 27, 347–362 (2007).
62. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: and Australian nationwide cohort study. BMJ Open. 2012 Feb 13;2(1):e000666.
63. Dye C, Bourdin Trunz B, Lönnroth 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. Epub 2011 Jun 21.
64. Yang S, Khang YH, Harper S, Davey Smith G, Leon DA, Lynch J. Understanding the rapid increase in life expectancy in South Korea. Am J Public Health. 2010 May;100(5):896-903. doi: 10.2105/AJPH.2009.160341. Epub 2010 Mar 18.
65. Mauricio Hernández-Ávila, Juan Pablo Gutiérrez, Nancy Reynoso-Noverón. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Salud Pública Méx 2013; Vol. 55(sup 2):129-136
66. Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: epidemiology and public health implications. A systematic review. BMC Public Health. 2011 Jul 14; 11:564. doi: 10.1186/1471-2458-11-564.

67. Rivera-Dommarco JA, Cuevas-Nasu L, González de Cosío T, Shamah-Levy T, García-Feregrino R. Desnutrición crónica en México en el último cuarto de siglo: análisis de cuatro encuestas nacionales. Salud Publica Mex 2013;55 supl 2:S161-S169.

68. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, Restrepo BI. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. Scand J Infect Dis. 2008;40(11-12):888-93. doi: 10.1080/00365540802342372.

69. 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 Nov;120(5):1514-9.

70. Balganesh TS, Alzari PM, Cole ST. Rising standards for tuberculosis drug development. Trends Pharmacol Sci. 2008 Nov;29(11):576-81. doi: 10.1016/j.tips.2008.08.001. Epub 2008 Sep 15.

71. Stop TB Department and Department of Chronic Diseases and Health Promotion World Health Organization and The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2011. Available in: http://whqlibdoc.who.int/publications/ 2011/9789241502252_eng.pdf.

72. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P, Bates M, Colagiuri R, Zijenah L, Swaminathan S, Memish ZA, Pletschette M, Hoelscher M, Abubakar I, Hasan R, Zafar A, Pantaleo G, Craig G, Kim P, Maeurer M, Schito M, Zumla A. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. Lancet Infect Dis. 2013 May;13(5):436-48. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70015-X. Epub 2013 Mar 24. Review.

73. 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. Trop Med Int Health. 2010 Nov;15(11):1289-99. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02625.x. Review.