



Universidad Veracruzana



# **UNIVERSIDAD VERACRUZANA**

## **INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA**

Caracterización y estimación de factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin diabetes mellitus del Estado de Veracruz.

### **TESIS**

Que para obtener el grado de:  
Maestra en Salud Pública

Área Disciplinar:  
Epidemiología

Presenta:  
Lucia Monserrat Pérez Navarro

Director Tesis:  
Dr. Roberto Zenteno Cuevas

Xalapa Veracruz. Viernes 16 de Octubre 2009

Dr. Raúl Arias Lovillo  
Rector de la Universidad Veracruzana

Dr. Porfirio Carrilla Castilla  
Secretario Académico

Dr. Jesús Samuel Cruz Sánchez  
Director General de Investigaciones

Mtra. Margarita Vela Ruiz  
Director General del Área de Ciencias de la Salud

Dr. Mario Miguel Ojeda Ramírez  
Director General de la Unidad de Estudios de Posgrado

Mtra. María Cristina Ortiz León  
Encargada de la Dirección del Instituto de Salud Pública

**Director de tesis:**

Dr. Roberto Zenteno Cuevas

**H. Jurado**

**Presidente:**

Dr. Jaime Morales Romero

**Secretaria:**

Mtra. Betzaida Cuevas Córdoba

**Vocal:**

Dr. Francisco Javier Fuentes Domínguez

**Suplente de Secretaria:**

Dra. Clara Luz Sampieri Ramírez

**Suplente de Vocal:**

Dra. Evangelina Montes Villaseñor

## DEDICATORIA

*Con todo mi amor para mi madre y mis hijos Tonatíu y  
Adriana.*

*Los amo.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Son muchas las personas especiales a las que quisiera agradecer su apoyo, amistad, compañía, enseñanzas y ejemplo en las diferentes etapas de mi vida, algunas todavía están aquí a mi lado, otras en mis recuerdos y en mi corazón, quiero darles las gracias por formar parte de mi vida y porque de una u otra manera han contribuido en mi crecimiento profesional y personal.*

Al mi tutor el Dr. Roberto Zenteno, por asesorarme, apoyarme y confiar en mí a lo largo de la realización de este proyecto y acompañarme en este camino que hoy culmina en la presente tesis.

Al Dr. Jaime Morales Romero por todo el apoyo brindado a lo largo de esta maestría, por compartir conmigo sus conocimientos e inspirar en mí una gran admiración.

Al Dr. Francisco Javier Fuentes, por que sin su apoyo, colaboración y disposición para la realización de este proyecto no hubiese sido posible llegar a este momento. Gracias.

Al personal responsable del programa de tuberculosis en las diferentes Jurisdicciones del estado de Veracruz, por su valiosa colaboración en la recolección de información para la realización de este proyecto.

A la Mtra. Cristina Ortiz León por su colaboración y apoyo en la realización del presente proyecto.

Gracias **Padre amado** por ser mi mejor amigo, por no abandonarme nunca y darme fortaleza así como no dejarme caer nunca y permitirme alcanzar este sueño.

A mi **Madre** por sus enseñanzas, por todo su apoyo para lograr este sueño y porque sin ella no sería lo que soy ahora, por su infinito amor, comprensión. Gracias mamá te amo.

A mis **hijos** que son el motor de mi vida, mi fuerza e inspiración, a quienes amo profundamente y les agradezco por su paciencia y comprensión durante las muchas horas que les he robado.

A mi **esposo** por su apoyo, amor y por estar siempre en esos momentos difíciles.

# ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	1
<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Marco referencial .....</b>	<b>7</b>
1.1. Marco teórico .....	7
1.1. Marco empírico .....	18
<b>2. Planteamiento del problema .....</b>	<b>23</b>
2.1. Justificación .....	25
2.2. Pregunta de investigación.....	28
2.3 Hipótesis .....	28
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>29</b>
3.1. Específico .....	29
3.1. Generales .....	29
<b>4. Metodología.....</b>	<b>30</b>
4.1. Diseño de estudio .....	30
4.2. Universo.....	33
4.3. Muestra.....	33
4.4. Criterios de selección.....	34
4.5. Definición operacional de variables .....	36
4.6. Técnica de obtención de datos .....	48
4.7. Validación de los instrumentos .....	49

4.8. Plan de análisis.....	50
4.9. Procesamiento de la información.....	50
<b>5. Resultados</b> .....	<b>53</b>
<b>6. Discusión</b> .....	<b>75</b>
<b>7. Conclusiones</b> .....	<b>81</b>
7.1. Recomendaciones .....	84
<b>8. Paradigma de investigación</b> .....	<b>86</b>
<b>9. Bibliografía</b> .....	<b>87</b>
<b>10. Anexos</b> .....	<b>95</b>

### Índice de tablas

Tabla 1. Factores demográficos y económicos de los sujetos con Tb+, DM+ y DM-.....	61
Tabla 2. Características generales de los sujetos con Tb+, DM+ y DM-...63	
Tabla 3. Estimación de OR crudo en los sujetos con Tb+, DM+ y DM-.....66	
Tabla 4. Estimación del riesgo crudo y ajustado para la presencia del binomio diabetes-tuberculosis.....67	
Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con Tb+, DM+ y DM-...68	
Tabla 6. Comparación de los resultados de baciloscopias diagnósticas de tuberculosis en sujetos con y sin diabetes mellitus.....73	
Tabla 7. Estimación de RR para las variables de desenlace en los sujetos con Tb+, DM+ y DM.....74	



## Índice de Figuras

Figura 1. Diseño del estudio .....	32
Figura 2. Cuestionarios recibidos y analizados por jurisdicción del estado de Veracruz.....	53
Figura 3. Distribución porcentual por grupo de edad de los sujetos que ingresaron al estudio.....	54
Figura 4. Distribución de estado civil de los pacientes enfermos de tuberculosis.....	55
Figura 5. Frecuencia de analfabetismo, hacinamiento y vivienda en zona rural de los pacientes enfermos de Tuberculosis participantes en el estudio.....	56
Figura 6. Frecuencia de consumo de tabaco y alcohol en los seis meses previos a enfermar de Tb.....	57
Figura 7. Clasificación por patrón de consumo de tabaco.....	58
Figura 8. Estado nutricional presente al momento del diagnóstico de Tb.....	58
Figura 9. Distribución de acuerdo a la clasificación recibida al ingresar al tratamiento para tuberculosis.....	59
Figura 10. Distribución de resultados de baciloscopia de diagnóstico para tuberculosis.....	60
Figura 11. Comportamiento por grupos de edad de acuerdo a la presencia o no de DM.....	62
Figura 12. Distribución de los pacientes de acuerdo al tratamiento asignado para tuberculosis.....	64

Figura 13. Distribución de los pacientes de acuerdo al estado nutricional presente al momento del diagnóstico de Tuberculosis.....	64
Figura 14. Correlación de la diferencia de IMC actual e IMC al momento del diagnóstico, con el tiempo de tratamiento para Tb+, DM+, DM-.....	70
Figura 15. Correlación de la diferencia de IMC actual e IMC al momento del diagnóstico, con el tiempo de tratamiento para Tb+, DM-.....	70
Figura 16. Correlación de la diferencia de IMC actual e IMC al momento del diagnóstico, con el tiempo de tratamiento para Tb+, DM+.....	72

### **Índice de Anexos**

Anexo 1. Cédula de cotejo .....	95
Anexo 2. Cuestionario paciente.....	100

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	Asociación Americana de Diabetes
AHFM	Antecedentes heredofamiliares
BAAR	Bacilos Ácido Alcohol Resistentes
BCG	Bacilo Calmette-Guerin
Cd	Ciudad
Combe	Antecedentes familiares de tuberculosis
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMNID	Diabetes Mellitus No Insulino-Dependiente
Dx	Diagnóstico
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
IC	Intervalo de Confianza
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI	Instituto Nacional de Estadística, Geografía
INER	Instituto Nacional de enfermedades Respiratorias
ISP	Instituto de Salud Pública
M	Mycobacterium
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de Momios
PEMEX	Petróleos Mexicanos
PPD	Derivado proteico purificado
RR	Riesgo Relativo
SD	Desviación Estándar
SEDENA	Secretaria de Defensa Nacional
SEMAR	Secretaría de Marina
SESVR	Secretaría de Salud De Veracruz
SIDA	Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida
TAES	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
Tb	Tuberculosis
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VIH	Virus de Inmuno Deficiencia Humana

## RESUMEN

**Introducción.** En México nos enfrentamos a dos grandes problemas de salud pública: la ocurrencia simultánea de altas incidencias de enfermedades pre y postransicionales, lo cual nos lleva a la presencia de una morbilidad mixta, como es el caso del binomio Tb-DM.

**Objetivo.** Estimar los factores de riesgo para desarrollar el binomio Tb-DM, así como el riesgo que tienen dichos pacientes (Tb-DM), para las variables de desenlace, recaídas, drogorresistencia y fracaso.

**Metodología.** Estudio observacional y analítico, con doble diseño. Diseño de casos y controles para la estimación de factores asociados al binomio: edad, sexo, origen indígena, analfabetismo, hacinamiento, nivel socioeconómico, tabaquismo, alcoholismo, contacto previo Tb, IMC al momento del diagnóstico. Diseño de cohorte retrospectivo para estimación de RR: presencia de farmacorresistencia, recaída, reingreso al tratamiento y hospitalización. Incluyéndose a todos los sujetos sobrevivientes con el binomio (casos/expuestos), al momento de iniciar el estudio, el grupo de controles y/o no expuesto, estuvo conformado por sujetos diagnosticados con Tb pulmonar y sin diabetes.

La obtención de información, se realizó mediante una cédula de cotejo y un cuestionario autoaplicable. Se estimaron OR crudas, regresión logística y RR.

**Resultados:** Se incluyeron 176 pacientes con edad promedio  $44.5 \pm 17.3$ , 67 con Tb-DM y 109 Tb, los sujetos con DM fueron 10 años mayor, las mujeres tuvieron mayor frecuencia de DM, los pacientes con 36 años y más tuvieron siete veces más riesgo de presentar el binomio, el  $IMC \geq 25$  representó siete veces más riesgo de desarrollar el binomio, la convivencia con personas que fuman presentó casi tres veces más riesgo para el binomio. Los pacientes con DM tuvieron tres veces más riesgo para presentar farmacorresistencia.

**Conclusiones:** La edad mayor de 36 años, el IMC  $\geq 25$  y la convivencia con fumadores fueron factores de riesgo para la presencia del binomio; mientras el binomio confirió riesgo para presentar drogorresistencia.

## INTRODUCCIÓN

### Tuberculosis pulmonar

A través de la historia, la tuberculosis (Tb) ha recibido los nombres de **consunción, tisis, escrófula, mal de Pott, tabes mesentérica, mal del rey o plaga blanca**. Es una enfermedad infecciosa tan antigua como la humanidad misma. El término tisis o consunción aparece por primera vez en la literatura griega, alrededor del 460 a. C. Hipócrates identificó la tisis como la causa más frecuente de enfermedad de su tiempo y describió que se presentaba entre la población de 18 a 35 años, casi siempre con un desenlace fatal, llegando incluso a prevenir a los médicos de visitar a pacientes con tisis para salvaguardar su reputación.<sup>1</sup> Aristóteles (384-322 a. C.) opinaba que la enfermedad era contagiosa, muchos autores griegos la creían hereditaria. Galeno, el más eminente médico griego después de Hipócrates, define la tisis como una *ulceración de los pulmones, tórax o garganta, acompañada por tos, fiebre, y consunción del cuerpo por el pus*.<sup>2</sup>

En Europa la epidemia de tuberculosis fue denominada la Gran Plaga blanca, probablemente iniciada a comienzos del siglo XVII y que continuó durante 200 años. La muerte por tuberculosis era considerada inevitable, siendo en 1650 la principal causa de muerte.<sup>1</sup> La alta densidad de población, así como, las pobres condiciones sanitarias que caracterizaban a las ciudades europeas y norteamericanas, siendo el ambiente ideal para la propagación de la enfermedad.

Fue en 1882 que Robert Koch comunicó a la Sociedad de Fisiología de Berlín, que mediante la coloración con derivados de anilina en muestras de esputo de pacientes con tuberculosis, descubrió al bacilo que producía la enfermedad: *Mycobacterium tuberculosis* o *bacilo de Koch*.<sup>3</sup>

Entre los años 1907 y 1912 Smith, Rouffer, Fouquet y otros investigadores comprobaron que los huesos de algunas momias egipcias presentaban alteraciones debidas a tuberculosis.

Fue hasta 1921 que se aplicó por primera vez la vacuna BCG (Bacilo Calmette-Guerin), la cual fue preparada con bacilos tuberculosos vivos de origen bovino, con pérdida probada de su virulencia.<sup>4</sup> Con el conocimiento del agente causante y el mecanismo de transmisión proliferó la aparición de los famosos sanatorios, con los que se buscaba, por un lado, aislar a los enfermos de la población general interrumpiendo la cadena de transmisión de la enfermedad, y por otro, ayudar al proceso de curación con la buena alimentación y el reposo.<sup>2</sup>

La tuberculosis pulmonar ha constituido y constituye un gran problema de salud pública debido a su creciente diseminación, a la mortalidad que causa y a la afectación de las personas que viven en pobreza.

## Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) era conocida antes de la era cristiana, en el manuscrito descubierto por Ebers en Egipto, correspondiente al siglo XV a. C., se describen síntomas que parecen corresponder a la diabetes. La antigua literatura hindú en los Vedas describe la orina de los diabéticos como pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas. Súsruta, el padre de la medicina hindú describió la DM y llegó incluso a diferenciar un tipo de diabetes que se daba en los jóvenes que conducía a la muerte y otras que se daba en personas adultas.

Fue Areteo de Capadocia quien, en el siglo II de la era cristiana, le dio a esta afección el nombre de diabetes, que significa en griego sifón, refiriéndose al signo más llamativo que es la eliminación exagerada de agua por el riñón, con lo cual quería expresar que el agua entraba y salía del organismo del diabético sin fijarse en él. Galeno pensaba que la

diabetes era una enfermedad muy rara, utilizando términos alternativos como "diarrea urinosa" y "dypsacus" este último término usado para enfatizar la sed extrema asociada a la enfermedad.<sup>5</sup>

En 1679 Tomás Willis realizó una descripción de la diabetes, quedando desde entonces reconocida por su sintomatología como entidad clínica, refiriéndose al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de diabetes mellitus (sabor a miel). Fue en 1775 que Dopson identificó la presencia de glucosa en la orina, mientras que la primera observación necrópsica en un diabético por Cawley y publicada en el "London Medical Journal" en 1788.<sup>5</sup>

Fue el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) quien observó que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenada en el hígado en forma de glucógeno. También demostró que el sistema nervioso central estaba implicado en el control de la glucosa.<sup>5</sup>

En 1889, Oskar Minkowski y Josef von Mering, demostraron que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa lo que estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento de la enfermedad. El descubrimiento de la insulina en 1922 por Banting y Best, permitió iniciar el estudio de la acción de esa hormona sobre los niveles de glucemia.<sup>5</sup>



# 1. MARCO REFERENCIAL

## 1.1. Marco teórico

El modelo multicausal nos permite entender que la presencia de una enfermedad depende de la presentación de múltiples factores de riesgo, los cuales no sólo obedecerán a la presencia del agente causal, como es el caso del *Mycobacterium tuberculosis*, para el desarrollo de Tb, sino que además, intervendrán otros factores inherentes al huésped como el estado de nutrición y/o la presencia de enfermedades que comprometan su respuesta inmune como en el caso de la DM, entre otros factores.

Fue durante la segunda mitad del siglo XX (50s) la época de aparición del modelo multicausal, sus representantes pudieran ser Leavell y Clark. En este modelo se establece la influencia simultánea de diferentes factores que corresponden al agente, al huésped y al ambiente, los cuales son en primera instancia, los condicionantes del estado de salud que guarda el individuo o una población. A través del análisis de las variables que incluye este modelo se pueden conocer más de un factor participante en el fenómeno de estudio (enfermedad), sobre los cuáles se puede actuar preventivamente con el objetivo de evitar la enfermedad.<sup>6</sup> Este modelo se ha utilizado también para estudiar enfermedades crónicas como DM, neoplasias así como a los accidentes automovilísticos que a pesar de no ser una enfermedad crónica representan una de las principales causas de muerte en la actualidad.

Se entiende como riesgo, la probabilidad de desarrollar una enfermedad por encontrarse expuesto a ciertos factores, mientras que un factor de

riesgo, es una variable endógena o exógena al individuo, controlable, que precede al comienzo de la enfermedad y que está asociada a un incremento de la probabilidad de aparición de la misma y a la que podemos atribuir “responsabilidad” en la enfermedad.<sup>7</sup>

Una de las teorías que sustentan el presente proyecto de investigación, es la teoría de la transición epidemiológica, que ha sido empleada para enfocar el cambio en los patrones de salud y enfermedad a largo plazo en las poblaciones humanas, esta fue formulada inicialmente por Omran en 1971.

Se entiende por transición epidemiológica, al cambio de enfermedades transmisibles a enfermedades crónicas no transmisibles que se presentarán a largo plazo y se verán reflejados en los patrones de muerte, enfermedad e invalidez que caracterizan a una población específica y que por lo general se presentan junto con transformaciones demográficas, sociales y económicas más amplias.<sup>8</sup>

La teoría de la transición epidemiológica plantea que el desarrollo histórico de la mortalidad en una población se encuentra inicialmente caracterizado por tres fases, las cuales reciben el nombre de la causa de muerte dominante, estas fases son: 1) La fase de la peste y la hambruna, caracterizada por una mortalidad elevada sujeta a fuertes cambios, una alta fecundidad, esperanza de vida baja y crecimiento poblacional, determinada más por la reducción de la mortalidad que por el incremento en la fecundidad, 2) La edad de las pandemias retraídas, sucede a la anterior, van desapareciendo progresivamente las enfermedades transmisibles y predominan los niveles endémicos elevados de enfermedades parasitarias y deficitarias, aumentando las enfermedades no infecciosas, la mortalidad disminuye, aumenta la esperanza de vida y se presenta crecimiento poblacional y elevada fecundidad, 3) La edad de enfermedades degenerativas y las causadas por el hombre, en esta etapa

predominan las enfermedades crónicas no transmisibles, la morbilidad es mayor que la mortalidad, la esperanza de vida aumenta y el crecimiento poblacional depende más de la fecundidad que de la mortalidad.<sup>9</sup>

En 1986 Olshansky y Ault propusieron una cuarta etapa, la etapa de las enfermedades degenerativas tardías, caracterizada por un aumento en la esperanza de vida que beneficia a la población de edades más avanzadas y se distribuye, de manera más o menos homogénea entre hombres y mujeres, incrementándose la morbilidad por estas mismas causas. Posteriormente describieron una quinta etapa caracterizada por la reemergencia de enfermedades infecciosas.<sup>10</sup>

Omran adicionó dos etapas más a la teoría de la transición epidemiológica que había planteado inicialmente: 4)La etapa de la declinación de la mortalidad cardiovascular, el envejecimiento, la modificación de los estilos de vida y las enfermedades emergentes, 5)La etapa de la calidad de vida esperada, caracterizada por longevidad con persistente inequidad.<sup>7</sup>

Esta teoría postula la transición de un patrón de causas de muerte dominado por enfermedades infecciosas con una alta mortalidad, principalmente en las edades jóvenes a una fase dominada por las enfermedades degenerativas y afecciones producidas por el hombre, siendo estas las causas de morbilidad y mortalidad principales.<sup>11</sup> De acuerdo a lo anterior, las enfermedades como la tuberculosis, cólera, difteria y peste disminuirían como principales causas de enfermedad y muerte y serían remplazadas por las enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes, cáncer, accidentes, etc.

En la década de los 90's surgen nuevos enfoques los cuales han llegado a convertirse en dominantes en muchos países, además de ser ampliamente utilizados por las agencias internacionales.<sup>12</sup> La nueva conceptualización se refiere a la "transición en salud" que incluye la transición demográfica, la

transición epidemiológica, el cambio en los factores de riesgo y la polarización epidemiológica.<sup>13</sup>

La teoría de la transición en salud plantea dos procesos interrelacionados: la transición de la atención sanitaria y la transición epidemiológica. De acuerdo a esta teoría en América Latina se observa un perfil de salud de gran heterogeneidad en el que los países se encuentran en distintas etapas de la transición epidemiológica, por lo que pueden estar atravesando por una nueva experiencia de transición, caracterizada por: a) alta incidencia simultánea de enfermedades de ambas etapas, pre y postransicional; b) resurgimiento de algunas enfermedades infecciosas que ya habían sido controladas; c) irresolución del proceso de transición, de manera que los países parecen estancados en un estado de morbilidad mixta; d) desarrollo de una polarización epidemiológica peculiar, no sólo entre los países, sino dentro de ellos en distintas zonas geográficas y entre las diversas clases sociales. Esta experiencia se denomina “modelo polarizado prolongado”.<sup>14</sup>

En este enfoque se entiende por condiciones de salud a los procesos de salud y enfermedad que definen el perfil epidemiológico de una población, es decir los cambios de frecuencia, magnitud y distribución de las condiciones de salud, expresadas en términos de muerte, enfermedad e invalidez.

Las características del modelo polarizado prolongado son la superposición de etapas, la contra transición, la transición prolongada y la polarización epidemiológica, cabe mencionar que las etapas no sólo se superponen, sino que también se produce un fenómeno de acumulación epidemiológica.<sup>9</sup>

Nuestro país, se encuentra en un período de transición epidemiológica avanzada o polarizado, enfrentando simultáneamente el desafío de la elevada prevalencia de enfermedades crónicas como es el caso de la DM y

los rezagos de patologías infecciosas características de etapas pretransicionales, como la Tb, las cuales por separado representan un elevado costo para los servicios de salud y la sociedad, pero si se unen pueden ser una combinación fatal para quien las padece, además de aumentar el costo de la atención médica y todo lo que esto conlleva.

## Tuberculosis pulmonar

La Tb es una enfermedad infecciosa crónica extrapulmonar y pulmonar, causada por un grupo de bacterias del orden *Mycobacterium*, principalmente: *M. tuberculosis*, especie de la familia de *Mycobacteriaceae*, orden Actinomicetales, que junto con otras tres especies como el *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*, forman el grupo de micobacterias tuberculosas (*M. tuberculosis complex*), las cuales se caracteriza por la formación de granulomas.

Las micobacterias son bacilos ácido alcohol resistentes, aerobios estrictos, inmóviles, no esporulados, que son Gram (+) aunque la tinción es muy irregular. Se reproducen muy lentamente, son resistentes a los ácidos y álcalis y tienen una gran envoltura de ácidos micólicos, ácidos grasos ramificados de 60-80 átomos de carbono. Por fuera de la capa de ácidos micólicos existen una serie de glicolípidos y glucolípidos fenolados, de entre los que destaca el factor cordón, importante para el diagnóstico. Son bacterias intracelulares, viven dentro de las células y más concretamente, de los macrófagos, de forma que son capaces de aletargar su metabolismo de forma indefinida.<sup>15</sup>

La Tb afecta principalmente los sistemas respiratorio, digestivo, linfático y renal, atacando al estado general de manera que si no es tratada oportuna y eficientemente puede llevar a la muerte a quien la padece.<sup>16</sup>

Al ser una enfermedad sistémica, puede afectar a numerosos órganos. La liberación de una pequeña cantidad de proteínas de los bacilos, material

antigénico, desde un foco parenquimatoso subpleural al espacio pleural produce una reacción inflamatoria con la acumulación de un exudado. Este derrame pleural puede ocurrir en cualquier momento después de la primoinfección.

La Tb pulmonar es la más frecuente, afecta a las personas independientemente de la edad, del sexo; con predominio en la población en edad productiva, además de ser la forma más infectante así como de mayor importancia epidemiológica, por lo que es considerada como un problema de salud pública en nuestro país.

La Tb es transmitida de persona a persona principalmente por vía respiratoria, a través de las gotitas de flush. Los bacilos tuberculosos (en número de 1 a 3) forman los núcleos de estas pequeñas gotitas, lo suficientemente pequeñas (1-5 micras de diámetro) como para evaporarse, y permanecer suspendidas en el aire varias horas.<sup>17</sup> Las partículas de mayor tamaño, aunque tengan mayor número de bacilos, son menos contagiosas, pues caen por gravedad, o en el caso de ser inhaladas, son eliminadas por el sistema mucociliar y la tos. Cuando una persona con tuberculosis pulmonar o laríngea tose, estornuda, habla o canta, emite estas pequeñas partículas.<sup>18</sup>

La transmisión del bacilo de una persona infectada a una sana depende de cuatro factores: Las características del enfermo, el entorno en que tiene lugar la exposición, la duración de la exposición y susceptibilidad del receptor.<sup>19</sup> La capacidad de infectar de un enfermo va a depender de la cantidad de bacilos que expulse con sus secreciones respiratorias, estando en relación directa con la frecuencia de la tos, la existencia de lesiones cavitadas y con las formas de diseminación broncógena. La Tb pulmonar es especialmente infectiva.<sup>20</sup>

Existen tres etapas o resoluciones diferentes en la infección humana por *M. tuberculosis*. En el Estadio I, en los alvéolos los bacilos son fagocitados

por los macrófagos alveolares no activados, donde se multiplican y producen la liberación de citoquinas que, a su vez atraerán a más macrófagos y monocitos que de nuevo fagocitarán los bacilos.<sup>21</sup>

En el Estadio I, parte de los macrófagos alveolares pueden alcanzar de la vía linfática a los ganglios regionales y por vía hematogena se dispersan al resto del organismo. No son totalmente conocidas las causas por las que algunas zonas del organismo favorecen la retención y multiplicación de los bacilos: riñones, epífisis de los huesos largos, cuerpos vertebrales, áreas meníngeas cercanas al espacio subaracnoideo y, sobre todo, las zonas apicales posteriores del pulmón. En estos lugares se producen focos de multiplicación hasta que de 2 a 10 semanas después de la primoinfección, el sistema inmune detiene esta multiplicación y previene una futura diseminación (se produce la conversión de la prueba del PPD). Estas zonas podrán ser en el futuro focos de posible reactivación.<sup>19</sup>

En el Estadio II o estado de simbiosis, también conocido como *Fase de Crecimiento Logarítmico* se produce una acumulación de monocitos y bacilos intracelulares entre los días 7 y 21. La posterior necrosis tisular y de los macrófagos, conocida como necrosis caseosa, se produce en el Estadio III, haciendo que se cree un medio desfavorable para la multiplicación de los bacilos. Esto se produce alrededor de la tercera semana, coincidiendo con la posible identificación del derivado proteico purificado (PPD), método utilizado para el diagnóstico de Tb.<sup>19</sup>

Con la sensibilización de los linfocitos CD4 se produce una reacción inmunológica tipo TH1 con liberación de linfoquinas que activan los macrófagos, capaces de la destrucción del bacilo. Este fenómeno dará lugar a la formación de los granulomas que caracterizan histológicamente a la enfermedad, considerado como el Estadio IV. El Estadio V, se presentará, si la secuencia en la patogenia continúa y se produce la licuefacción del material y éste drena a la vía aérea, produciendo la

cavitación. En este medio los macrófagos activados son insuficientes, por lo que se crean unas condiciones idóneas para la multiplicación extracelular de los bacilos.<sup>19</sup>

Este foco primario casi siempre es subpleural y localizado en la región media del pulmón (zona inferior de los lóbulos superiores y superior de los lóbulos inferior y medio), donde el flujo aéreo mayor facilita el que se depositen los bacilos inhalados.

En función de la inmunidad del individuo la infección puede progresar a enfermedad rápidamente, años después, o nunca. En los individuos inmunocomprometidos infectados, 5% desarrollará la enfermedad en los dos años siguientes a la primoinfección. Otro 5% la desarrollará más tarde. Es decir, 10% de los infectados desarrollará enfermedad en algún momento de su vida. El otro 90% permanecerá libre de enfermedad.<sup>22</sup>

Las enfermedades como el VIH/SIDA, la diabetes, la desnutrición, las adicciones y la resistencia a fármacos antituberculosos han agravado el panorama epidemiológico de Tb en México.

## Diabetes mellitus

La DM es una patología de índole endócrina muy frecuente y una de las principales causas de morbilidad e incluso de mortalidad en nuestra sociedad contemporánea. Está enfermedad es definida como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia, en la cual los pacientes presentan un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Los enfermos de DM se caracterizan por desarrollar complicaciones crónicas, macrovasculares y microvasculares a largo plazo.<sup>23</sup>

Existen diferentes tipos de DM, los cuales dependerán de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y elecciones respecto al estilo de vida. Los factores que contribuyen a la hiperglucemia que



presentan los pacientes, pueden ser debidos al descenso en la secreción de insulina y el decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta por el organismo. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos y supone una pesada carga tanto para individuo que padece la enfermedad como para el sistema sanitario.

La DM se clasifica con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, aunado a criterios previos como la edad de inicio o tipo de tratamiento indicado. Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 o insulino dependiente y tipo 2 o no insulino dependiente. La DM de tipo 1A es resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células beta del páncreas, que ocasiona deficiencia de insulina. Los individuos con DM de tipo 1B carecen de inmunomarcadores, indicadores de un proceso autoinmunitario destructivo de las células beta pancreáticas; sin embargo, desarrollan deficiencia de insulina por mecanismos no identificados y son propensos a la cetosis. Son relativamente pocos los pacientes con DM de tipo 1 incluidos en la categoría 1B idiopática.<sup>24</sup>

La DM de tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se suelen caracterizar por grados variables de resistencia a la acción de la insulina por los tejidos periféricos, trastornos en la secreción de ésta y aumento de la producción de glucosa, generando el fenotipo común de la DM de tipo 2. La DM de tipo 2 es precedida por un período de homeostasis anormal de la glucosa clasificado como trastorno de la glucosa en ayunas o trastorno de la tolerancia a la glucosa.<sup>22</sup>

En México la DM tipo 2, es la más frecuente, representando el 85% de los casos de pacientes afectados de diabetes. Se conocen tres defectos a nivel fisiopatológico que precipitan la aparición de la patología:

§ Déficit en la secreción de insulina por el páncreas.

§ Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos.

§ Producción hepática excesiva de glucosa.

Para el caso de DM tipo 2, se ha descrito que posee un fuerte componente genético. Tratándose de una enfermedad poligénica y multifactorial, en la que diversos loci genéticos contribuyen a la vulnerabilidad, y algunos factores ambientales como nutrición y actividad física regulan todavía más la expresión fenotípica de la enfermedad.<sup>25</sup>

La DM tipo 2 se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa. La obesidad, en especial la visceral o central, favorece la resistencia a la insulina, por lo que es muy frecuente en este tipo de diabetes. Los adipocitos secretan cierto número de productos biológicos (leptina, factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que modulan la secreción de insulina, la acción de la esta y el peso corporal, contribuyen a la resistencia a la insulina. En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta pancreáticas compensan aumentando la producción de insulina. A medida que avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo. Se desarrolla entonces trastorno de tolerancia a la glucosa, caracterizado por grandes elevaciones de la glucemia posprandial. Cuando declina todavía más la secreción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, aparece la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Finalmente ocurre el fallo de las células beta. A menudo están elevados los marcadores de la inflamación como IL-6 y proteína C reactiva en la diabetes de tipo 2.<sup>22</sup>

En DM2 se considera que el aumento en la producción hepática de glucosa, con afectación especial de la gluconeogénesis, es la responsable

del aumento de la glucemia basal. También en situación postprandial hay una menor inhibición de la producción hepática de glucosa. Las infecciones constituyen una causa frecuente de descompensación de la DM debido a que aumentan de manera franca las necesidades de insulina aunque el paciente ingiera menos cantidad de alimentos. Este incremento de las necesidades de insulina se debe, sobre todo, a la secreción de cortisol y glucagon en estas circunstancias.<sup>26</sup> Así mismo se intuye que la inmunidad se encuentra alterada en estos pacientes.<sup>27</sup>

La disminución del poder fagocitario de los leucocitos podría estar directamente relacionada con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. El quimiotactismo y el poder bactericida de los linfocitos también se encuentran muy disminuidos en los diabéticos.<sup>25</sup>

## 1.2. Marco empírico

Hasta el momento no se encuentra bien caracterizada la asociación de enfermedades infecciosas respiratorias y DM tipo 2, a pesar de que en diferentes estudios se ha logrado ver que los pacientes con DM muestran una mayor susceptibilidad como se describirá a continuación.

En una revisión de diferentes estudios acerca de los procesos infecciosos en los pacientes con DM, se observó que la respuesta inmunológica se encuentra alterada debido a una disminución en el poder fagocitario de los leucocitos, lo que se ha observado está directamente relacionado con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. El quimiotactismo y el poder bactericida de los linfocitos también están disminuidos en los diabéticos.<sup>25</sup> Así mismo se señala que en los pacientes diabéticos con control metabólico aceptable, la frecuencia de infecciones es similar a la encontrada en la población general, pero la incidencia es alta si existe un mal control glucémico. Esta revisión ha reportado evidencia de que los sujetos diabéticos muestran mayor susceptibilidad y frecuencia para las infecciones bacterianas, mientras que, otros hacen hincapié en la mayor gravedad para las infecciones.<sup>28</sup> Lo cual brinda evidencia acerca del incremento en la susceptibilidad de los pacientes con DM para desarrollar infecciones, inclusive mayor si estos se encuentran con factores de riesgo asociados como hiperglucemia crónica y algún grado de desnutrición.

En un estudio de cohorte, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Cd. de México, en el cual clasificaron a los pacientes en diabéticos y no diabéticos con base a la lista final de diagnóstico de egreso de 1999 a 2006, se encontró una prevalencia de DM tipo 2 del 5%, los pacientes tenían una edad media de 59 años.<sup>27</sup>

De acuerdo a los resultados reportados en el estudio realizado por el INER, el riesgo atribuible debido a DM fue de 45% para enfermedades respiratorias infecciosas, lo que permite afirmar que la DM es un factor de riesgo para la presencia de dichas infecciones. Entre pacientes VIH negativos, la prevalencia de Tb pulmonar, de secuelas de Tb pulmonar y de neumonía no especificada fue significativamente mayor entre pacientes con DM2 que entre pacientes sin DM2. La prevalencia global de enfermedades infecciosas fue de 36.3% vs 19.8%, ( $p < 0.0001$ ) para los pacientes con y sin DM2, respectivamente. El número de días de estancia hospitalaria fue mayor entre los pacientes con DM2 siendo de 15 (10-24) días vs. 10 (4-19)  $p < 0.0001$ . Mientras que el porcentaje de pacientes con DM y Tb fue de 3.5, con un RM de 4.1 (3.4-4.9, ( $p < 0.0001$ )).<sup>29</sup> Esta revisión permite vislumbrar la mayor susceptibilidad que tienen los pacientes con DM para contraer infecciones respiratorias, entre las que se encuentra la Tb pulmonar así como el mayor tiempo que requieren de hospitalización para recuperarse de estas.

La relación entre DM-Tb ha llamado la atención de muchos investigadores, pero a pesar de que existen múltiples trabajos en relación a este tema, no se conoce hasta el momento con exactitud los mecanismos que determinan la susceptibilidad de los pacientes diabéticos para desarrollar Tb.<sup>31</sup>

Se afirma que por cada enfermo de Tb, 20 individuos con los que convive pueden adquirir la infección, el riesgo de desarrollar la enfermedad dependerá de factores endógenos, como lo es, la adecuada respuesta inmune celular así como la inmunidad innata; mientras que la activación de la enfermedad dependerán del estado de nutrición del individuo y de la ausencia de enfermedades concomitantes, que modifiquen la respuesta inmune, entre las que encontramos a la DM y a la insuficiencia renal.<sup>30</sup> Esto resulta interesante si se considera que los sujetos que padecen

diabetes poseen factores de riesgo endógenos al presentar una respuesta inmune inadecuada, secundaria a la DM, lo cual los hace susceptibles al desarrollo de Tb.

En un meta análisis, en el que se revisaron 13 estudios observacionales de diferentes países, se encontró que la población hispana con diabetes tiene 3 veces más riesgo (RR=2.69) de desarrollar Tb que los sujetos no hispanos, así como, los sujetos con DM presentaban un riesgo tres veces mayor de desarrollar Tb que aquellos que no tenían diabetes, también se observó una fuerte asociación de DM-Tb en edades menores a 40 años, con un riesgo relativo de 10.8, el cual disminuía conforme aumentaba la edad, siendo más frecuente en mujeres.<sup>31</sup> De acuerdo a los resultados de este meta análisis la población de origen hispano con DM representa un grupo étnico con mayor riesgo de desarrollar Tb en edades jóvenes.

En un estudio de cohorte prospectivo realizado en el sur de nuestro país, se observó que la incidencia de Tb en el año 2000 era de 28 por cada 100,000, una tasa más elevada comparada con la nacional (15.9 por cada 100,000) en este mismo período. Este estudio incluyó 581 sujetos con diagnóstico confirmado de Tb en los que se observó una prevalencia de diabetes de 35.2%. Mientras que la incidencia de Tb en pacientes diabéticos fue de 209.5 contra 30.7 por cada 100,000 que sólo tenían Tb. La proporción de Tb atribuible a DM fue elevada en el grupo de edad de 45 a 64 años.<sup>32</sup> Estos datos permiten observar que los sujetos que padecen DM tienen un riesgo mayor de desarrollar Tb en comparación con aquellos sujetos que no son diabéticos.

Una segunda revisión afirma que la severidad de el binomio de DM-Tb se debe a la disminución de la inmunidad celular, así como, a la menor cantidad de linfocitos T en sangre, con capacidad disminuida en la transformación de blastocitos y un déficit funcional de los linfocitos polimorfonucleares en los pacientes con diabetes, aunado al daño en la

secreción de citocinas. En los pacientes que presentan este binomio se encuentra una producción disminuida de Interleucina 1 beta, TNF-alfa e Interleucina 6.<sup>33</sup> Estos factores sugieren que los pacientes diabéticos son más susceptibles a infecciones como la Tb debido a que presentan una actividad celular disminuida así como en la producción de citocinas, proteínas importantes en la respuesta inmune.

En este contexto, un estudio realizado con linfocitos de pacientes con el binomio y únicamente con Tb, al ser estimuladas in vitro con PPD de *Mycobacterium tuberculosis*, se observó una mayor respuesta del tipo Th1 pacientes con el binomio con mayor significancia en pacientes con hiperglucemia crónica.<sup>34</sup> Estos datos proporcionan evidencia preliminar que la DM tipo 2 en presencia de hiperglucemia crónica, se encuentra asociada a una respuesta inmune alterada a *M. tuberculosis*.

En Túnez se realizó un estudio de casos y controles que incluyó a 142 pacientes con Tb, de los cuales 42% tenían DM. Encontrándose que las mujeres que presentaron el binomio tenían una mayor edad, en un 91.5%. También se buscó historia de contacto previo en gente diagnosticada con Tb, observándose que los sujetos con diabetes reportaron menor frecuencia de contacto previo, las lesiones básicas y la cavitación ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes con diabetes, sin embargo no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos.<sup>35</sup> De acuerdo con estos resultados a mayor edad en los sujetos con DM incrementa el riesgo para contraer Tb, aunado a que los sujetos diabéticos reportan menor frecuencia de contacto previo con Tb y a pesar de ello desarrollan Tb.

En un estudio transversal comparativo realizado en Chihuahua, en el que se incluyeron todos los estudios epidemiológicos de pacientes con diagnóstico de Tb mayores de 20 años, con un total de 162 casos, de quienes se obtuvo información acerca de edad, sexo, escolaridad, diabetes

mellitus asociada, recaídas alcoholismo y antecedentes no familiares de tuberculosis (combe). Se encontró una frecuencia de Tb-DM de 32%, mientras que los estudios radiográficos mostraron lesiones múltiples en 48% de los pacientes con Tb-DM en comparación con aquellos que sólo tenían Tb, los cuales mostraron lesiones en el lóbulo superior en 61%, por lo que en los pacientes que presentaban el binomio predominaron las lesiones multilobulares. Así mismo se logró observar que conforme se incrementan la edad y los años de evolución de la DM, también aumenta el riesgo de infección por Tb, ocasionando mayor afectación pulmonar en los pacientes con DM.<sup>36</sup>

En un estudio de casos y controles retrospectivo, realizado en la ciudad de Nueva York, se revisaron 50 expedientes de pacientes con diagnóstico de Tb-DM y 105 expedientes de pacientes con diagnóstico de Tb, observando que el 36% de los pacientes que presentaban el binomio tenían multidrogorresistencia contra 10% del grupo control, con un RR de 8.6.<sup>37</sup>

De acuerdo a la literatura la presencia de DM es un factor de riesgo importante para la presencia de Tb, y para el desarrollo de cepas drogorresistentes, lo cual es de suma importancia si consideramos que en México la DM es una enfermedad, que de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2000, presentó una prevalencia de 7.5% en la población de 20 años y más<sup>38</sup>, así como la reemergencia de Tb, que hoy en día se está presentando en nuestro país, ambas enfermedades impactan de manera directa en el Sistema de Salud Local, Estatal y Nacional.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país nos enfrentamos a dos grandes problemas de salud pública: por un lado, la necesidad de enfrentarse a enfermedades infecciosas emergentes como es el caso de Tb, y por el otro, el fuerte impacto que tienen las enfermedades crónicas no transmisibles, como la DM. Es decir, la ocurrencia de altas incidencias de manera simultánea, de enfermedades pre y postransicionales, nos lleva a la presencia de una morbilidad mixta, como es el caso del binomio Tb-DM, ambas enfermedades afectan no sólo a quien la padece si no a las familias y finalmente a los sistema de salud.

La DM es una de las enfermedades con mayor incidencia en nuestro país (366.66 por cada 100,000 habitantes para el año 2006)<sup>42</sup>, afectando a la población en edad joven. La Tb pulmonar presentó una incidencia para el año 2007 de 13.49 por cada 100,000 habitantes.<sup>39</sup>

En Veracruz en el año 2007 se presentó una elevada incidencia tanto de tuberculosis (22.24 por cada 100,000 habitantes) como de diabetes (246.79 por cada 100,000 habitantes) y las primeras estimaciones establecieron una prevalencia de Tb en sujetos con diabetes del 35.2%.<sup>30</sup>

La literatura presenta evidencia suficiente para suponer que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo a padecer Tb; sin embargo, no se ha logrado conocer claramente los factores de mayor peso que determinan está comorbilidad.<sup>39</sup> Así mismo, se ha encontrado evidencia de que la DM es un factor de riesgo para el desarrollo de Tb drogorresistente.<sup>35</sup>

Diversos estudios han analizado esta asociación, mostrando un incremento considerable de la frecuencia de Tb en personas con diabetes (RR= 3.3).<sup>29</sup> Así como de la influencia del control glucémico para la concurrencia de Tb, debido a que un control deficiente de hemoglobina glucosilada (HbA1c  $\geq 7\%$ ) se ha asociada con un riesgo 3 veces mayor para desarrollar Tb<sup>40</sup>,

sin dejar de lado que en la presencia de este binomio también interfiere el grupo étnico, ya que los individuos de origen latino presentan casi 3 veces más riesgo.<sup>18</sup>

Ponce de León y cols. observaron un porcentaje mayor de falla al tratamiento antituberculoso en los pacientes con diabetes (4.8% vs 1.5%)<sup>30</sup>, sin dejar de mencionar que la diabetes pudiera modificar el curso clínico de la infección o asociarse a la presencia de cepas resistentes.

A pesar de todo lo mencionado anteriormente, hasta la fecha no se cuenta con información que permita identificar los factores asociados, que contribuyen para la presencia y evolución de este binomio en población veracruzana.

## 2.1. Justificación

### Magnitud

En México entre 1990 a 1993 la Tb, había presentado una morbilidad con una tendencia estacionaria; pero a partir de 1994 aumentó llegando a alcanzar un máximo de 24.9 casos por cada 100,000 habitantes en 1997, disminuyendo para el año 2006 hasta 13.15 (14,136) casos por cien mil habitantes.<sup>41</sup>

En Veracruz, la tasa de incidencia para el año 2000, fue de 28 por cada 100,000 habitantes.<sup>42</sup> En los últimos cinco años se han presentado en promedio 1,907 casos al año, con predominio en un 89% de la Tb pulmonar, afectando principalmente a la población de 15 a 49 y de 65 y más años.<sup>39</sup> Para el año 2007 la tasa de incidencia fue 22.24 por cada 100,000 habitantes, por arriba de la tasa nacional (12.86 por cada 100,000).<sup>43</sup>

En nuestro país la tasa de incidencia de DM tipo 2 en el año 2006 fue de 366 por cada 100,000 habitantes, afectando principalmente a mayores de 45 años.<sup>44</sup> En el Estado de Veracruz la tasa de incidencia fue de 246.79 por cada 100,000 habitantes.<sup>45</sup> De acuerdo a la ENSA 2000, la prevalencia de DM es ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres (7.8% y 7.2%, respectivamente).<sup>36</sup>

La comorbilidad Tb-DM es un problema de gran magnitud debido a que ambas enfermedades por sí mismas afectan a un gran número de personas en nuestro estado aunado a que la prevalencia de tuberculosis en sujetos con diabetes es del 35.2%<sup>30</sup> y que el riesgo atribuible a la diabetes para sufrir tuberculosis pulmonar es de 25%, valor significativamente mayor al observado para la infección por VIH (2%).<sup>17</sup>

## Trascendencia

La mortalidad por Tb pulmonar en nuestro país ha descendido considerablemente en los últimos años, durante el año 2005 se registraron 2139 defunciones por Tb pulmonar, con una tasa de 2 muertes por cada 100,000 habitantes. Los estados que durante el 2005 reportaron la mayor tasa de mortalidad por esta causa fueron Baja California (6.9), Chiapas (5.1), Nuevo León (3.7), Sonora (3.6) y Veracruz (3.5).<sup>39</sup>

En el año 2005, 14.5% de las muertes en nuestro país fueron a causa de DM, situándose en el segundo lugar de mortalidad en la población de 15 a 64 años.<sup>46</sup> Mientras que el estado de Veracruz presentó en 2004 una tasa de mortalidad de 63.6 por cada 100,000 habitantes.<sup>47</sup>

La interacción de diabetes y tuberculosis afecta principalmente a la población económicamente activa, agravando el impacto sobre el sistema de salud, la sociedad, los recursos médicos y físicos necesarios para su tratamiento, aumentando los costos de estos servicios al incrementar la demanda de fármacos más especializados, secundario a la presencia de drogorresistencia o falla en el tratamiento de estos pacientes así como al incrementar el número de días de hospitalización necesarios para la recuperación de los pacientes.

## Vulnerabilidad

Una alta proporción de casos del binomio DM-Tb podría evitarse, si se identifican los factores de riesgo que predisponen a los pacientes diabéticos al desarrollo de Tb pulmonar, con la finalidad de poder implementar medidas de prevención y profilaxis en aquellos sujetos diabéticos considerados como de alto riesgo para el desarrollo de tuberculosis.

Por lo que es un problema que puede ser vulnerado con medidas de prevención adecuadas que eviten el desarrollo de Tb en la población con DM.

## **2.2. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores que se presentan con mayor fuerza de asociación en pacientes con Tb-DM en comparación con aquellos que sólo padecen Tb pulmonar en el Estado de Veracruz?

## **2.3. Hipótesis**

Si la asociación Tb-DM influye en el tratamiento de la tuberculosis, entonces el estado nutricional inadecuado, número de recaídas luego del tratamiento, farmacorresistencia, serán factores que predominen con mayor fuerza de asociación en sujetos con Tb-DM en comparación con aquellos que sólo padecen Tb, en cambio, estos grupos no mostrarán diferencia respecto a factores independientes de la diabetes como el tabaquismo, y hacinamiento, entre otros.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. General**

Estimar los factores de riesgo para desarrollar el binomio Tb-DM, así como el riesgo que tienen dichos pacientes (Tb-DM), para las variables de desenlace: recaídas, drogorresistencia y fracaso.

### **3.2. Específicos**

1. Describir las poblaciones de estudio.
2. Estimar la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes sobrevivientes que padecen tuberculosis pulmonar.
3. Identificar la prevalencia de factores asociados a Tb en los pacientes con y sin DM.
4. Estimar fuerza de asociación de factores como tabaquismo, alcoholismo, hacinamiento, analfabetismo, auto adscripción indígena, nivel socioeconómico bajo, contacto previo a Tb, sedentarismo, bajo peso, sexo, edad.
5. Estimar el riesgo relativo que presentan los pacientes con Tb-DM con respecto a recaídas, drogorresistencia, fracaso y hospitalización.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4. 1. Diseño de estudio**

Se trata de un estudio con doble diseño que consta de un abordaje tipo casos y controles cuya finalidad fue estimar factores asociados (OR) a la presencia de Tb pulmonar en sujetos con y sin DM, y un diseño tipo cohorte retrospectivo, que permitió estimar factores de desenlace (RR) como recaída, drogorresistencia y fracaso en el tratamiento para Tb, tanto en pacientes con y sin DM que ya habían desarrollado Tb (figura 1).

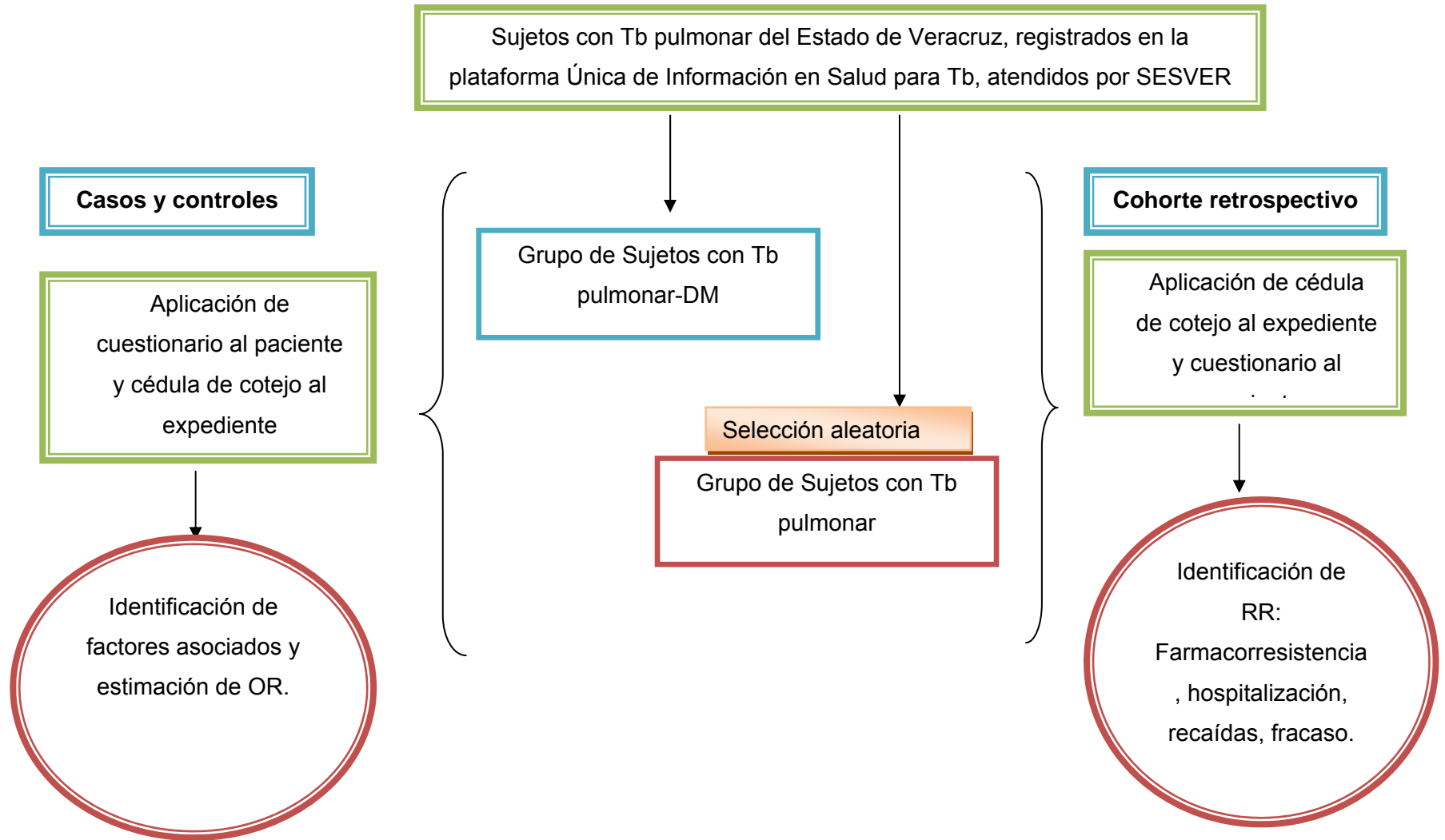
A partir de los registros de la plataforma única de Información en Salud, para Tb, en el Estado de Veracruz, se incluyeron a todos los sujetos sobrevivientes al momento de iniciar el estudio que presentaran el binomio (28 de febrero 2009).

Para el estudio de casos y controles se incluyeron a todos los sujetos sobrevivientes que presentaban el binomio al momento de iniciar el estudio (28 de febrero 2009), los cuales fueron considerados como caso; mientras que el grupo control, estuvo conformado por aquellos sujetos que habían sido diagnosticados con Tb pulmonar y que no presentaban diabetes; se investigó la exposición a factores de riesgo como: edad, sexo, nivel socioeconómico bajo, analfabetismo, presencia de hacinamiento, auto adscripción indígena, vivienda en zona rural, consumo de alcohol, tabaco, contacto previo a Tb, sedentarismo, bajo peso y antecedentes heredofamiliares (AHF) para DM.



En esta misma población se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo, considerándose como grupo expuesto a los sujetos con el binomio (Tb-DM) y el grupo no expuesto formado por los sujetos con Tb sin DM. Se investigó la presencia de farmacorresistencia, recaída y falla en el tratamiento para Tb, reingreso y hospitalización durante el tratamiento, el tiempo de seguimiento de los sujetos dependió del momento en que fueron diagnosticados con Tb.

Figura 1. Diseño del estudio



## 4.2. Universo

El universo se encontró conformado por todos los sujetos con Tb pulmonar, que se encontraban registrados en la plataforma Única de Información en Salud, para Tb en el Estado de Veracruz.

## 4.3. Muestra

Se incluyeron 67 casos prevalentes con presencia del binomio que hasta el 28 de febrero del 2009 representaban la totalidad de casos registrados en la plataforma única de Información en Salud, para Tb, en el Estado de Veracruz.

El cálculo del tamaño de muestra del diseño de casos y controles, se basó en la comparación de la frecuencia de exposición a la variable farmacorresistencia. Considerando una razón caso-control de 1:2, con una frecuencia de exposición en los casos de 36% y una frecuencia de exposición en los controles de 10%, con un nivel de confianza del 95% y un poder de la prueba del 95%, estimándose un tamaño de muestra mínimo de 54 casos y 108 controles.

Para calcular el tamaño de la muestra en el diseño de cohorte retrospectiva, se comparó la frecuencia de la variable drogorresistencia en ambos grupos, que de acuerdo a la literatura los sujetos que presentan el binomio tienen un riesgo 5 veces mayor ( $RR=5.3$ ), para el desarrollo de drogorresistencia, en comparación con aquellos sujetos que sólo padecen Tb.<sup>35</sup>

Se empleó el programa estadístico Epidat 3.1: Análisis epidemiológico para datos tabulados®, en donde se consideró una razón de exposición de 2 a 1, con una frecuencia de drogorresistencia del 36%, en el grupo expuesto (los

sujetos que presentan el binomio), y 10 % para el grupo no expuesto<sup>35</sup> (sujetos con Tb únicamente), con un nivel de confianza del 95% y un poder de la prueba del 95%, se estimó un tamaño de muestra mínimo de 54 sujetos para el grupo expuesto y 108 sujetos para el grupo no expuesto, con corrección de Yates, sin corrección una muestra de mínimo de 48 para el grupo expuesto y 96 para el grupo no expuesto.

#### 4.4. Criterios de selección

Los criterios de selección para el ingreso tanto al estudio con diseño de casos y controles como para el de cohorte retrospectivo fueron los mismos, exponiéndose a continuación:

Criterios	Grupo TB+ DM+	Grupo TB+ DM-
<b>Inclusión</b>	<p>Pacientes con Tb pulmonar confirmada por cultivo o baciloscopia, que se encuentren registrados en la plataforma Única de Información en Salud, para Tb, en el Estado de Veracruz.</p> <p>Que tengan al menos un mes de estar recibiendo tratamiento.</p> <p>Pacientes con DM.</p> <p>Mayores de 15 años.</p> <p>Que se encuentren con vida.</p> <p>Recibir tratamiento por SESVER.</p>	<p>Pacientes con Tb pulmonar confirmada por baciloscopia o cultivo que se encuentren registrados en la plataforma Única de Información en Salud, para Tb, en el Estado de Veracruz.</p> <p>Mayores de 15 años.</p> <p>Que tengan al menos un mes de estar recibiendo tratamiento.</p> <p>Que se encuentren con vida.</p> <p>Pacientes sin DM.</p> <p>Recibir tratamiento por SESVER.</p>
<b>Exclusión</b>	Pacientes con VIH.	Pacientes con VIH.
<b>Eliminación</b>	<p>Sujetos que no puedan ser localizados.</p> <p>Sujetos que hayan abandonado el tratamiento.</p>	<p>Sujetos que no puedan ser localizados.</p> <p>Sujetos que hayan abandonado el tratamiento.</p>

#### 4.5. Definición operacional de variables

VARIABLES DE ESTUDIO					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Edad</b>	Período de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento y se divide en cuatro períodos: infancia, adolescencia o juventud, madurez o senectud. <sup>48</sup>	Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento de aplicación del cuestionario.	Cuantitativa	Discreta Años	Años Media, moda, promedio
<b>Sexo</b>	El término sexo se deriva de las características biológicamente determinadas, relativamente invariables del hombre y la mujer. <sup>49</sup>	Condición hombre, mujer.	Cualitativa	Nominal Hombre Mujer	Frecuencia absoluta y relativa por sexo
<b>Área de residencia</b>	Población que habitualmente reside en un área definida. <sup>50</sup>	Lugar geográfico donde reside en forma permanente. <b>Área urbana</b> aquellas localidades o poblados con una población de 2,500 y más hab. <b>Área rural</b> comunidades con menos de 2,500 hab. <sup>51</sup>	Cualitativa	Nominal Urbana Rural	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos que habitan en área rural y urbana
<b>Analfabetismo</b>	Personas de 15 años y más que no son capaces de leer ni escribir una breve y sencilla exposición de hechos relativos a su vida cotidiana. <sup>52</sup>	Personas de 15 años y más que no sepan leer y escribir al momento de aplicación del cuestionario.	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de población >15 años analfabeta

## Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Nivel socio económico</b>	<p>Dimensión social: se expresa en la variable de la educación del principal sostén del hogar (el miembro del hogar que más aporta al presupuesto y la economía familiar a través de su ocupación principal, aunque no es necesariamente quien percibe el mayor ingreso).</p> <p>Dimensión económica: Se expresa en la ocupación del principal sostén del hogar.</p>	<p>Se estratificará a los pacientes de acuerdo con la clasificación Mexicana de las Ocupaciones INEGI:</p> <p><b>Nivel alto:</b> profesionistas, gerentes y propietarios de comercios</p> <p><b>Nivel medio:</b> empleados, oficinistas, amas de casa y estudiante,</p> <p><b>Nivel bajo:</b> obreros, campesinos, desempleados y reclusos.<sup>53</sup></p>	Cualitativa	<p>Nominal</p> <p>Nivel Alto</p> <p>Nivel Medio</p> <p>Nivel Bajo</p>	<p>Frecuencia absoluta y relativa de pacientes según nivel socioeconómico</p>
<b>Ingreso familiar mensual</b>	<p>Se expresa de acuerdo a los ingresos económicos familiares secundarios a la ocupación del principal sostén del hogar.<sup>54</sup></p>	<p>Se considerara el ingreso familiar mensual a aquel que el sujeto reporte como el ingreso económico mensual de todos los miembros de la familia que se encuentren laborando.</p>	Cualitativa	<p>Nominal</p> <p>&lt; de 2 sal. mín</p> <p>De 2 a 3 sal mín</p> <p>&gt; de 3 sal mínimos</p>	<p>Frecuencia absoluta y relativa de acuerdo ingreso familiar</p>

## Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Farmacorresistencia</b>	Al concepto microbiológico en el cual un microorganismo del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , aislado en un enfermo, no es susceptible a la acción de uno o varios fármacos. <sup>55</sup>	Persona que le ha sido otorgado el TAES y continúa siendo bacilífera. En el primer mes de tratamiento.	Cualitativa	Nominal Sí No	Prevalencia de farmacorresistencia
<b>Consumo de tabaco</b>	Dependencia o adicción al tabaco. <sup>56</sup>	Para efectos de este estudio, se considerara como: <b>No fumador:</b> Persona que nunca ha consumido tabaco. <b>Exfumador:</b> Aquel refiere no haber fumado en los últimos seis meses previos al momento de la aplicación del cuestionario. <b>Fumador:</b> Aquel que al momento de la aplicación reporta fumar de manera ocasional. <b>Fumador leve:</b> Que consume menos de cinco cigarrillos al día. <b>Fumador Moderado:</b> Que	Cualitativa	Ordinal Fumador. Fumador leve. Fumador moderado. Fumador dependiente. No fumador. Ex fumador. Fumador pasivo.	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con tabaquismo



		<p>consume de 6 a 15 cigarrillos al día.</p> <p><b>Fumador dependiente:</b> Que consume más de 16 cigarrillos al día.</p> <p><b>Fumador pasivo:</b> aquel que reporta no fumar pero que se encuentra expuesto involuntariamente al humo de tabaco por convivir de manera habitual con personas fumadoras.</p>			
--	--	---	--	--	--

Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Estado nutricional</b>	Grado de adecuación de la ingesta / nutrientes, de acuerdo a la presencia de bajo peso, peso normal, sobrepeso, sobrepeso moderado, severo y muy severo. <sup>57</sup>	Evaluación del estado nutricional de la población, mediante la utilización del IMC. Indicador: $\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{talla}^2(m^2)}$ <b>Bajo peso</b> = sujetos con IMC <18.5 <b>Peso normal</b> sujetos con IMC entre 18.5 -24.99 <b>Sobrepeso</b> Sujetos con IMC entre 25 – 29.99 <b>Obesidad I</b> , sujetos con IMC entre 30- 34.99 <b>Obesidad II</b> , sujetos con IMC entre 35 – 39.99 <b>Obesidad III</b> , sujetos con IMC >40. <sup>58</sup>	Cualitativa	Ordinal Bajo peso Peso normal Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad III	Porcentaje de personas según IMC
<b>Paciente con Diabetes mellitus</b>	Paciente con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus.	Pacientes con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus.	Cualitativa	Nominal Sí No	Prevalencia de pacientes con diabetes mellitus

## Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Tiempo de duración de la diabetes mellitus.</b>	Duración de la diabetes mellitus.	Tiempo que refiere el paciente saber que es diabético.	Cuantitativa	Discreta Años Meses	Tiempo de evolución DM. Promedio, media, moda,
<b>Glucemia plasmática</b>	Concentración de glucosa en sangre.	Cifras obtenidas en el momento del diagnóstico de Tb y en la última medición de glucosa realizada en el paciente.	Cuantitativa	Discreta	Promedio, moda, media
<b>Control Glucémico</b>	Valores de glucemia de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). <sup>77</sup>	Clasificación de las glucemias obtenidas por el paciente al momento del diagnóstico de Tb y actualmente.  <b>Control Glucémico:</b> glucemia $\leq$ 130mg/dl  <b>Descontrol glucémico:</b> glucemia $>$ 130 mg/dl	Cualitativa	Ordinal  Control glucémico. Descontrol glucémico.	Frecuencias relativas y absolutas de pacientes con control glucémico y descontrol.
<b>Tratamiento para el control de la diabetes mellitus</b>	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas. <sup>59</sup>	Tratamiento médico que el paciente refiere tomar para el control de la diabetes.  <b>Paciente sin tratamiento médico:</b> paciente que refiere no ingerir ningún tipo de tratamiento médico para el control de la diabetes.  <b>Paciente que refiere tratamiento con hipoglucemiantes orales</b> para el control de la diabetes.	Cualitativa	Ordinal  Paciente sin tratamiento. Paciente con hipoglucemiantes orales. Paciente con insulina. Paciente con tratamiento	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes según tipo de tratamiento

		<p><b>Paciente con tratamiento a base de insulina.</b></p> <p><b>Paciente con tratamiento combinado:</b> Paciente que refiere tener tratamiento con insulina e hipoglucemiantes orales.</p> <p><b>Paciente con tratamiento alternativo:</b> aquel que refiera cualquier otro tratamiento (naturismo, homeopatía, etc.).</p>		combinado. Paciente con tratamiento alternativo.	
<b>Diagnóstico previo de diabetes</b>	Paciente con diagnóstico previo de diabetes mellitus al desarrollo de Tb.	Paciente que refiere haber padecido primero diabetes y posteriormente desarrolló Tb.	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con diagnóstico previo de DM

### Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Tipo de diabetes</b>	La diabetes mellitus se puede clasificar en 4 tipos: Diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos de diabetes. <sup>60</sup>	Para fines de este estudio la diabetes se clasificará en tipo 1 y tipo 2, de acuerdo a lo que el paciente refiera.	Cualitativa	Nominal DM 1 DM 2	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes de acuerdo al tipo de DM
<b>Comorbilidad adicional a la Tb</b>	Se refiere a la coexistencia temporal o permanente de dos o más trastornos.	Enfermedades concomitantes a DM, referidas por el paciente independientemente de Tb.	Cualitativa	Nominal Nombre de la enfermedad.	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con comorbilidades
<b>Antecedentes heredofamiliares para DM</b>	Identificación, mediante historia clínica, de los padecimientos que se han presentado en los familiares cercanos o consanguíneos de un paciente (padres, tíos o hermanos).	Conocimiento que tiene la persona entrevistada de que algún familiar consanguíneo en primer grado ha padecido diabetes mellitus.	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos que refieren tener un familiar que padezca o haya padecido DM
<b>Recaída Tb</b>	Presencia de signos y síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación. <sup>50</sup>	Paciente que después de haber egresado de tratamiento por curación, presenta signos y síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración.	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con presencia de recaída

### Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Sedentarismo</b>	Falta de actividad física diaria regular, asociada a rutinas laborales y características de la vida urbana.	Pacientes que refieran realizar actividad física distinta a la habitual, menos de 3 veces a la semana (por 30 minutos en cada ocasión).	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes que llevan una vida sedentaria
<b>Término de tratamiento de Tb</b>	Al caso de Tb que ha completado el esquema de tratamiento, han desaparecido los signos clínicos y no se realizó baciloscopia o cultivo al finalizar el tratamiento. <sup>50</sup>	Se considerara como término de tratamiento a todo aquel paciente que haya concluido el tratamiento de Tb y no presenta signos clínicos de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes que han concluido el tratamiento.
<b>Contacto previo</b>	Persona que establece o mantiene relación entre otras, especialmente dentro de alguna organización. <sup>54</sup>	Paciente que refiere haber estado en relación directa con una persona con Tb antes de haber desarrollado la enfermedad, en un período comprendido de 2 años.	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos con contactos previos con Tb
<b>Autoadscripción indígena</b>	Reconocimiento que hace la población de pertenecer a una etnia, con base en sus concepciones. <sup>49</sup>	Sujeto que refiera ser de origen indígena.	Cualitativa	Nominal Sí No	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos de origen indígena

Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Consumo de otros medicamentos</b>	Medicamentos que el sujeto refiera consumir independientemente del tratamiento para Tb y/o DM.	Medicamentos que el sujeto refiera consumir independientemente del tratamiento para Tb y/o DM.	cualitativa	Nominal	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos que consuman otros medicamentos
<b>Hospitalización</b>	Ingreso a un hospital por parte del paciente.	Número de días que un sujeto con Tb se refiera haberse encontrado internado en un hospital a causa de la enfermedad.	Cuantitativa	Discreta Número de días	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos que fueron hospitalizados Promedio de días de hospitalización

Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Hemoglobina glucosilada</b>	La hemoglobina glucosilada es una sustancia en los glóbulos rojos que se forma cuando la glucosa en la sangre se fija a la hemoglobina. Es considerada como un Índice de control diabético en los pacientes diabéticos.	Valores de HbA <sub>1c</sub> , en el último examen realizado al paciente, teniéndose como clasificación:  <b>Control glucémico malo:</b> HbA <sub>1c</sub> >7.5%  <b>Control glucémico aceptable:</b> HbA <sub>1c</sub> 7-7.5%  <b>Control ideal HbA<sub>1c</sub>&lt;7%</b> <sup>61</sup>	Cualitativa	Ordinal Control metabólico: Malo Aceptable Ideal	Cifras de HbA <sub>1c</sub> , promedio, moda, mediana Frecuencia absoluta y relativa de sujetos de acuerdo al control metabólico
<b>Tipo de paciente</b>	Clasificación de los pacientes acuerdo a la tarjeta de registro y control de caso nuevo, dependiendo de si se trata de un caso nuevo, recaída, reingreso, fracaso, farmacorresistencia.	Clasificación de los pacientes de acuerdo a la tarjeta de registro y control de caso nuevo, dependiendo de si se trata de un <b>caso nuevo, recaída, reingreso, fracaso, farmacorresistencia</b>	Cualitativa	Ordinal Caso nuevo Recaída Reingreso Fracaso Farmacorresistencia	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos de acuerdo a su clasificación
<b>Esquema de tratamiento</b>	Tipo de tratamiento que es prescrito por el personal de salud.	Tipo de tratamiento asignado al paciente para el tratamiento de Tb.	Cualitativo	Ordinal Tratamiento primario Retratamiento primario Retratamiento estandarizado	Frecuencia absoluta y relativa de sujetos de acuerdo al tipo de tratamiento



Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Resultados de Baciloscopia</b>	Resultados de la técnica de laboratorio que mediante la tinción de Ziehi Neelsen, permite observar en un frotis Bacilos Ácido Alcohol Resistentes (BAAR).	Resultados de las baciloscopias que han sido realizadas al paciente desde el momento de el diagnóstico de Tb hasta la fecha.	Cuantitativa	Discreta	Resultados de baciloscopia
<b>Contactos familiares</b>	Persona que establece o mantiene relación entre otras, especialmente dentro de alguna organización. <sup>54</sup>	Familiares, amigos o vecinos, del paciente con Tb que han desarrollado Tb posteriormente al paciente.	Cualitativa	Nominal	Frecuencia absoluta y relativa de familiares, amigos o vecinos que han contraído Tb
<b>Hacinamiento</b>	Proporción de ocupantes de vivienda con más de tres personas por habitación. <sup>62</sup>	Presencia de tres o más personas, por habitación en la vivienda del paciente.	cualitativa	Nominal Número de personas/número de cuartos. <b>Con hacinamiento</b> > de 3 personas/cuarto. <b>Sin hacinamiento</b> < de 3 personas/cuarto.	Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con hacinamiento

#### **4.4. Técnica de obtención de datos para ambos diseños**

El procedimiento que se empleó para la obtención de información tanto para el diseño de casos y controles como para la cohorte retrospectiva, se basó en la utilización de dos instrumentos, una cédula de cotejo y un cuestionario autoaplicable.

La cédula de cotejo fue construida de acuerdo a los objetivos de la investigación, esta cédula se encuentra conformada por 18 ítems (anexo 1), que se encuentran estructurados por preguntas con respuestas de tipo dicotómicas y politómicas, así como algunas preguntas abiertas, las cuales fueron llenados por el personal, de los diferentes Centros de Salud de SESVER, que atienden al paciente con tuberculosis, al momento de recibir su tratamiento. La información se obtuvo a partir de los datos que se encuentren registrados en el expediente clínico del paciente, así como en la “tarjeta de registro y control de caso de tuberculosis”, junto a esta se encontraba una hoja con las instrucciones de llenado, descritas de manera clara y precisa.

El cuestionario es un instrumento autoaplicable (anexo2), que al igual que la cédula de cotejo también fue construido de acuerdo a los intereses de la investigación, por un lado la identificación de factores asociados al binomio para el diseño de casos y controles así como para evaluar presencia de variables de desenlace en el estudio de cohorte. El cuestionario fue contestado por el paciente al momento que se presentó a recibir su tratamiento en el centro de salud.

Se encuentra estructurado por 56 ítems, los cuales en su mayoría son preguntas de tipo cerradas, aunque hay algunas abiertas y por su respuesta son dicotómicas y politómicas, además de contar con instrucciones claras y precisas acerca de su llenado.

Para la recolección de información se distribuyeron 235 cuestionarios, previamente identificados numéricamente, en 56 localidades correspondientes las 11 jurisdicciones del Estado de Veracruz, las cuales se encargaron de distribuirlos en las diferentes Unidades Médicas correspondientes.

#### **4.5. Validación de los instrumentos**

Los instrumentos a emplear fueron sometidos a la revisión de expertos, para garantizar la validez de contenido, para lo cual se contó con la colaboración del Dr. Francisco Javier Fuentes Domínguez, responsable estatal del programa de tuberculosis, Dr. Raúl Rodríguez Vázquez, Dr. Jaime Quintana Hernández, Médicos de apoyo al programa estatal de tuberculosis, Enfermera Mara Hernández responsable del TAES de la Unidad Médica Maraboto, y el Dr. Roberto Zenteno Cuevas Investigador del ISP, quienes revisaron los instrumentos sugiriendo correcciones que en su momento fueron realizadas.

Posteriormente tanto la cédula de cotejo como el cuestionario autoaplicable fueron sometidos a una prueba piloto, la cual se realizó en la Unidad Médica Maraboto donde se aplicaron a 6 pacientes, 3 con Tb pulmonar y 3 con el binomio, además se correlacionó la información con sus respectivos expedientes, con la finalidad de verificar la redacción correcta de los ítems así como su comprensión por parte del personal de salud y el paciente.

A partir de la prueba piloto y del análisis de la misma, se realizaron las modificaciones necesarias a los instrumentos.

## **4.6. Procesamiento de la información**

La información fue capturada en una base de datos elaborada en el programa Excel 2007®, previamente validada, tomando en consideración la codificación de los datos, limpieza e identificación de valores plausibles, posteriormente se realizó la exportación de datos al programa estadístico SPSS versión 15®; en donde se realizó el análisis de la información, también se empleó Epidat versión 3.1, para el análisis de diferencia de RR.

## **4.9. Plan de análisis**

### Diseño de casos y controles

Para la descripción de los grupos de estudio, se realizó frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas nominales, como lo son: sexo, IMC, aérea de residencia, analfabetismo, nivel socioeconómico, ingreso familiar mensual, derechohabiencia, tabaquismo, DM, tratamiento para el control de DM (hipoglucemiantes orales/ insulina), diagnóstico previo de DM, tipo de DM, antecedentes heredofamiliares de DM, sedentarismo, contacto previo, autoadscripción indígena, consumo de alcohol, consumo de otros medicamentos, esquema de tratamiento, contactos familiares, hacinamiento. Así como promedios, moda, mediana y desviación estándar para las variables cuantitativas discretas como edad, tiempo de diagnóstico de DM y Tb, tiempo de duración de DM y cifras de glucemia.

Se estimó la prevalencia general y por sexo de DM en pacientes con Tb pulmonar, descontrol glucémico/metabólico, origen indígena, tabaquismo, consumo de alcohol, desnutrición, obesidad.

Se determinó la presencia de factores asociados al desarrollo de Tb en los sujetos con DM y sin DM, para lo que se realizó la estimación de OR

considerando un intervalo de confianza (IC) de 95%, considerándose como significativo el valor de  $p \leq 0.05$ , para cada factor asociado, se empleó t de Student para diferencia de medias de grupos independientes, así como análisis bivariado.

Para el valor de  $p$  se utilizó la prueba de  $X^2$  de homogeneidad para variables nominales de grupos independientes y en caso de haber menos de 5 casos por cada celda se empleó la prueba exacta de Fisher con la finalidad de observar si se presentaban diferencias entre los grupos.

Análisis bivariado. De acuerdo a la literatura el ser mujer, edad mayor de 35 años, pertenencia indígena, tabaquismo, consumo de alcohol, desnutrición, presencia de hacinamiento en la vivienda, analfabetismo, vivienda en zona rural y nivel socioeconómico bajo, son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de Tb, por lo que se realizó la estimación de OR para estas variables además de incluir algunas otras variables como el sedentarismo, y los AHFM para DM, comparándose el grupo de sujetos con presencia del binomio versus sujetos con Tb sin DM. Se empleó la prueba de Hosmer y Lemeshow para bondad de ajuste, y se consideró un intervalo de confianza de 95% para la exposición.

#### Diseño de Cohorte

Los sujetos fueron evaluados de manera retrospectiva con la finalidad de observar la presencia de farmacorresistencia, recaída, reingreso o falla en el tratamiento así como el hecho de haber sufrido hospitalización posterior a haber enfermado de Tb.

Se estimaron frecuencias absolutas y relativas de farmacorresistencia, presencia de recaída de Tb, hospitalización, baciloscopia al diagnóstico y actual. Así como promedios, moda, mediana y desviación estándar para las variables cuantitativas discretas como niveles de glucemia al momento

del diagnóstico de Tb, glucemia actual y días de hospitalización. Se estimó prevalencia de farmacoresistencia, recaída y hospitalización.

Para conocer si los pacientes habían mostrado cambios en el IMC del diagnóstico posterior al inicio del tratamiento de Tb, se calculó la diferencia del IMC actual y el IMC al momento del diagnóstico, a partir de esta diferencia se realizó una correlación de Pearson con el tiempo de tratamiento que tenía cada paciente.

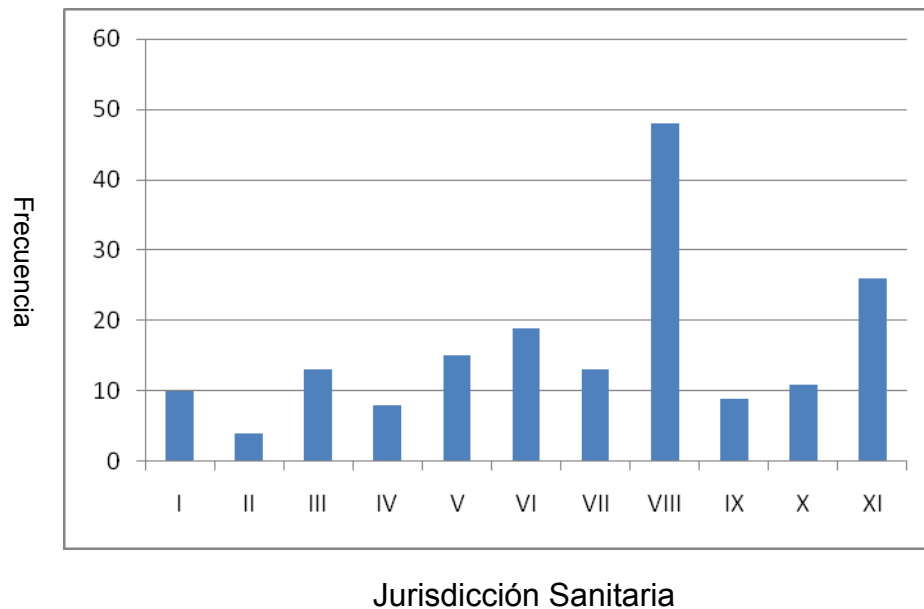
Para comparar la fuerza de asociación de los diferentes factores asociados se realizó *t* de Student, para diferencia de medias de grupos independientes, considerando un intervalo de confianza de 95%, valor de  $p \leq 0.05$ , para cada variable de desenlace, para el valor de *p* se utilizó la prueba de  $X^2$  de homogeneidad para variables nominales de grupos independientes y en caso de haber menos de 5 casos por cada celda se empleó la prueba exacta de Fisher.

## 5. RESULTADOS

### Descripción general de la población de estudio

Se distribuyeron 235 cuestionarios, previamente identificados numéricamente, en 56 localidades correspondientes las 11 jurisdicciones del Estado de Veracruz, las cuales se encargaron de distribuirlos en las Unidades Médicas correspondientes, recibándose 176 cuestionarios de vuelta, 67 con Tb-DM y 108 Tb sin DM, completándose el tamaño de muestra calculado para la realización del estudio, permitiendo con ello la realización del análisis de la información. La distribución de los cuestionarios contestados por jurisdicción se puede observar en la figura 2.

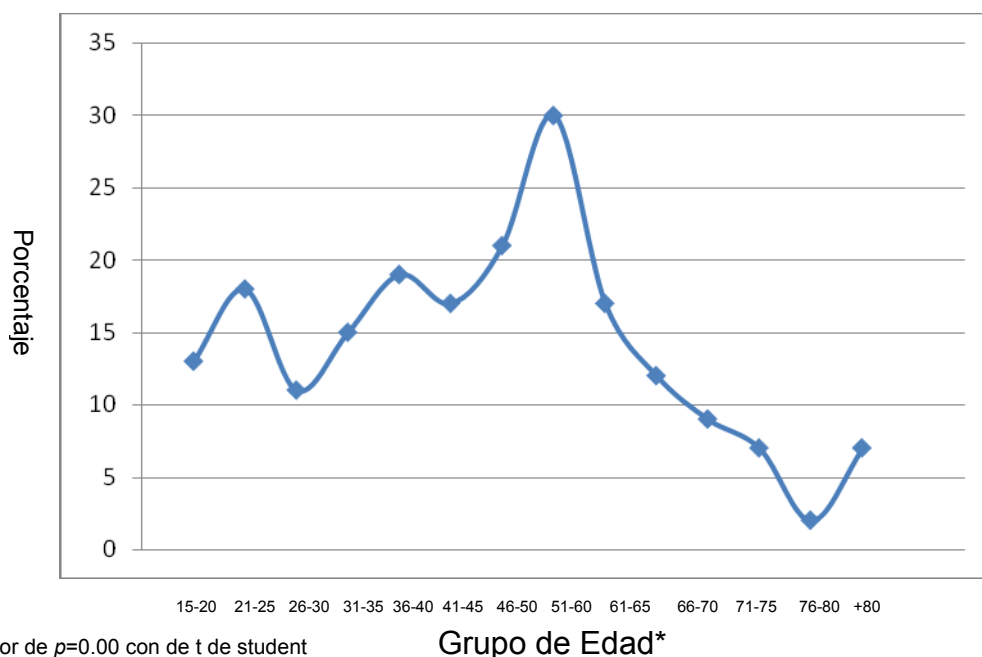
Figura 2. Cuestionarios recibidos y analizados por jurisdicción del Estado de Veracruz.



Se incluyeron en el estudio 117 hombres siendo 41 los que padecían Tb-DM así como 59 mujeres, 26 con el binomio. El grupo etario con mayor frecuencia de Tb-DM fue el de 46-50 años, encontrándose una edad promedio de  $44.5 \pm 17.3$  años (figura 3).

La prevalencia de Tb-DM encontrada en la plataforma de Tb, para el período enero-mayo del presente año fue de 23.2%.<sup>63</sup>

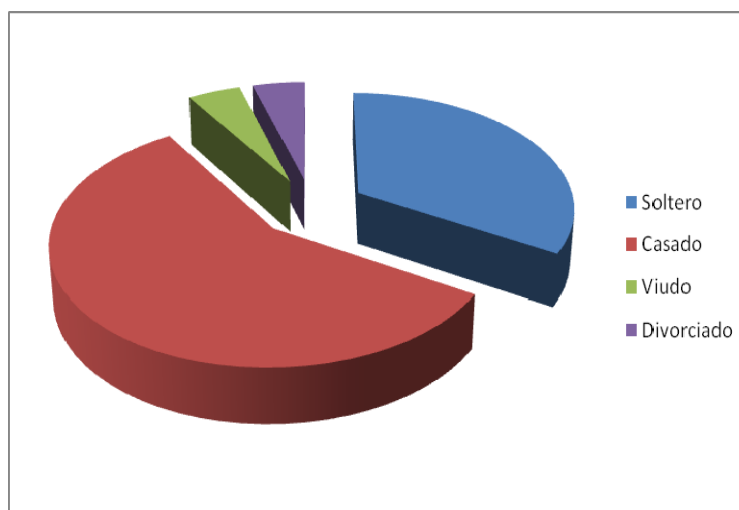
Figura 3. Distribución porcentual por grupo de edad de los sujetos que ingresaron al estudio.



El 57% de los pacientes que ingresaron al estudio tenía pareja al momento de la aplicación del cuestionario mientras que el 43% era soltero, viudo o divorciado (figura 4).



Figura 4. Distribución de estado civil de los pacientes enfermos de tuberculosis.



Se encontró que el 43% de la población eran analfabetas, 16% de los sujetos no contaban con ningún grado académico, 27% tenía primaria inconclusa, 13% habían concluido la escuela secundaria, 5% preparatoria y sólo 1% tenía licenciatura.

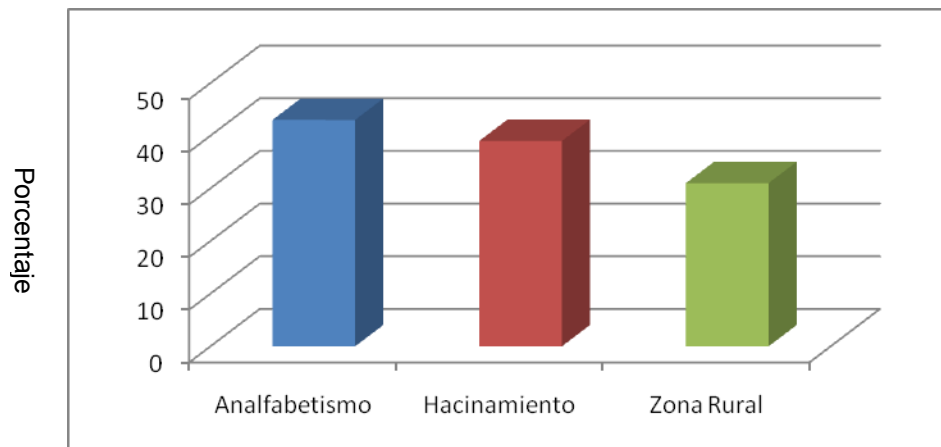
Con respecto al tipo de vivienda, se observó que el 48% de los sujetos vivían en una casa de material, 24% residen en vivienda de madera, carrizo, lámina o barro, 13% comparten su vivienda con otra familia, 10% viven en un sólo cuarto de material, 3% viven en albergue o penal y un 2% en vecindad.

El número de ventanas por vivienda tuvo un valor medio de  $3.75 \pm 2.88$ , encontrándose que 38% de las viviendas contaba con de 0 a 2 ventanas, 43% con 3-5 ventanas, 16% de 6-8 ventanas y sólo un 3% con más de 9 ventanas por vivienda.

Se observó que el promedio de personas por vivienda era de  $4.12 \pm 2.21$  (1-11), encontrándose que en 62% de las viviendas habitan de 1-4 personas, en 35% viven de 5-8 personas y en el 3% más de nueve personas. Siendo el hacinamiento de 39% para la población de estudio. La frecuencia de área de

residencia en zona rural fue de 31% mientras que la vivienda en zona urbana fue de 69%. La distribución de estas variables se observa en la figura 5.

Figura 5. Frecuencia analfabetismo, hacinamiento y vivienda en zona rural de los pacientes enfermos de tuberculosis participantes en el estudio.



Otra de las variables que se evaluaron fue la autoadscripción a alguna etnia indígena, encontrándose que un 6% de pertenencia indígena, siendo la de mayor frecuencia la de origen náhuatl.

Con la finalidad de conocer el nivel socioeconómico de los sujetos participantes en el estudio, estos fueron clasificados de acuerdo al glosario del INEGI<sup>64</sup>, obteniéndose 49% de la población en nivel bajo y 51% en nivel medio-alto. El 46% de los sujetos refirió ser el responsable económico de su familia.

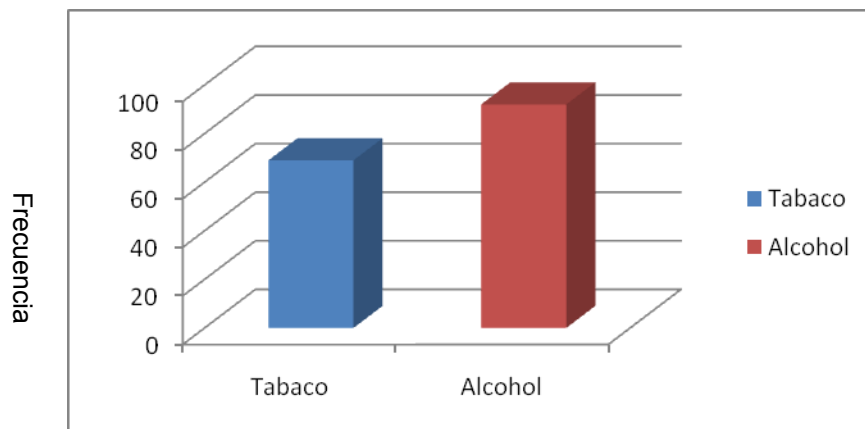
Se evaluó el ingreso familiar mensual, encontrándose que el 56% tenía un ingreso familiar mensual menor a dos salarios mínimos, 27% de entre dos y tres salarios mínimos y sólo el 17% mayor de tres salarios mínimos.

Con respecto al consumo de tabaco o alcohol en los seis meses previos a enfermar de Tb se observó que la prevalencia de consumo de tabaco fue de 34% para los sujetos que participaron en el estudio, mientras que el consumo

de alcohol fue de 46%. Mientras que de acuerdo a la regularidad en el consumo de alcohol se observó que el 63% de los sujetos consumía alcohol de manera habitual (1-6 veces por semana), 13% de manera frecuente (1-3 veces al mes) y el 24% de manera ocasional (1-6 veces al año).

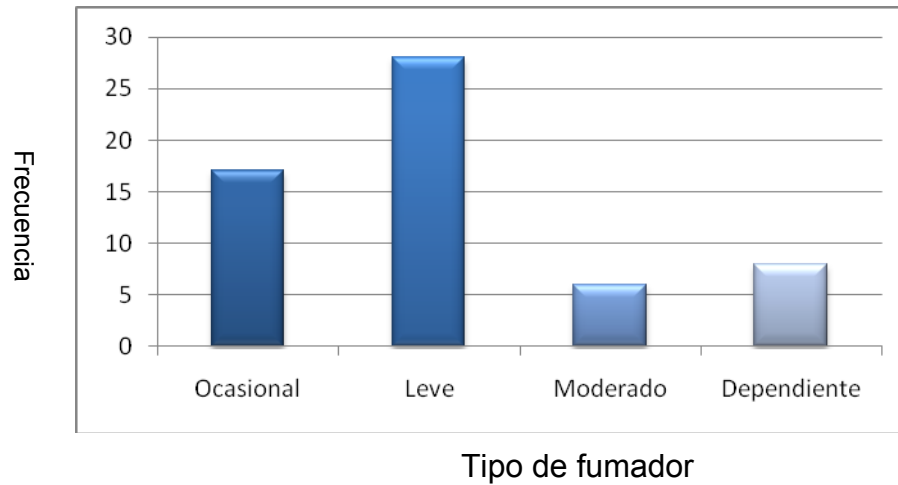
Respecto a la convivencia con personas que fumaran el 32% de los sujetos refirió convivir de manera cotidiana con personas que fuman.

Figura 6. Frecuencia de consumo de tabaco y alcohol en los seis meses previos a enfermar de tuberculosis.



Así mismo se evaluó el patrón de consumo al tabaco, encontrándose que de los sujetos que refirieron fumar, el 10% eran fumadores ocasionales, 16% leve, 3% moderado y 5% dependiente. La frecuencia de sujetos clasificados de acuerdo a la cantidad de cigarros que consumían al día, se puede observar en la figura 7.

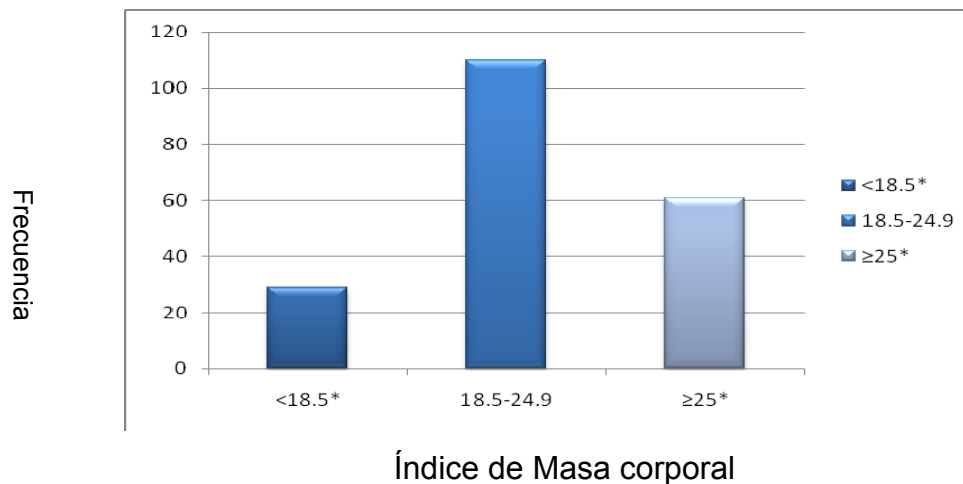
Figura 7. Clasificación por patrón de consumo de tabaco.



El contacto previo de Tb para el grupo de estudio fue de 37%, por otro lado la prevalencia general de AHF para DM fue de 41%.

El 17% de los sujetos que ingresaron al estudio presentaban algún grado de desnutrición o bajo peso al momento del diagnóstico de Tb; mientras que el 56% se encontraban en el peso ideal y 26% tenían sobrepeso o algún grado de obesidad (figura 8).

Figura 8. Estado nutricio presente al momento del diagnóstico de tuberculosis.



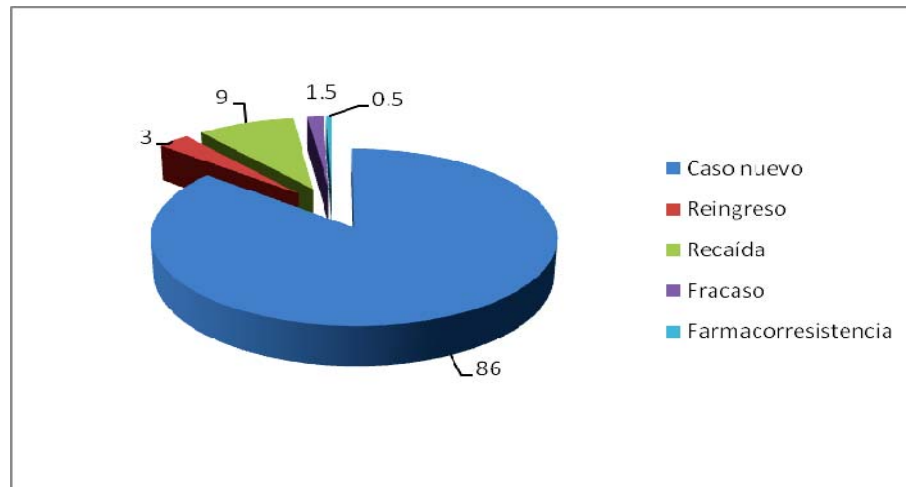
Fuente: expediente clínico de las Unidades de Salud. SESVER

\*Valor de  $p=0.00$  con  $X^2$

La prevalencia de sedentarismo fue de 78% para la muestra de estudio. Mientras que el 15% de los sujetos padecían de alguna otra enfermedad diferente a la DM y Tb, siendo las de mayor frecuencia: desnutrición (2%), HTA (6%); en el caso de desnutrición sólo se encontró presente en el grupo de no diabéticos representando el 4% de los mismos, mientras que 11% de los sujetos con DM reportó padecer HTA y el 3% de los no diabéticos.

De acuerdo a la NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud<sup>65</sup>, el 86% de sujetos participantes en el estudio eran casos nuevos de Tb, 3% fueron reingresos, 9% recaídas, 1.5% fracaso al tratamiento de Tb y 0.5% Farmacorresistente (figura 9).

Figura 9. Distribución de acuerdo a la clasificación recibida al ingresar a recibir tratamiento para tuberculosis.



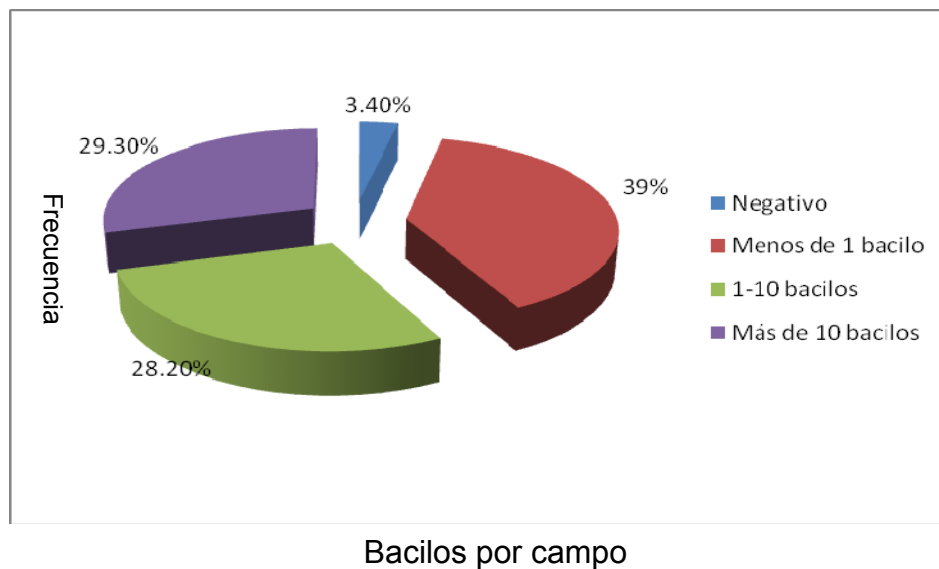
Fuente: Tarjeta de control para pacientes enfermos de tuberculosis.

Con respecto al esquema de tratamiento asignado por parte del personal de los Servicios de Salud del Estado de Veracruz, 87% de los pacientes que participaron en el estudio se encontraba recibiendo TAES, que es el tratamiento que se les asigna a los pacientes cuando ingresan por primera vez y no padecen farmacorresistencia, ni fracaso previo en el tratamiento

para Tb, 11% reciben retratamiento primario y sólo el 2% retratamiento estandarizado.

En cuanto al resultado de la baciloscopia de diagnóstico, 3% de los pacientes tuvieron resultados negativos, en 39% de los pacientes se observaron en promedio menos de un bacilo por campo por cada 100 campos observados, en 28% se encontró de uno a diez bacilos en promedio por campo en 50 campos observados, mientras que en 29% de los sujetos se observaron más de 10 bacilos ácido-alcohol resistentes por campo en 20 campos observados (figura 10).

Figura 10. Distribución de resultados de baciloscopia de diagnóstico para tuberculosis.



Fuente: Tarjeta de control para pacientes enfermos de tuberculosis.

Se encontró que el 55% de los pacientes refirió no conocer el nombre de los medicamentos que se encontraba consumiendo para Tb, mientras que al 93% de los pacientes no se les ha realizado ningún tipo de prueba para determinar la presencia de farmacorresistencia.

## Resultados del estudio de casos y controles

En el estudio de casos y controles se determinó la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de Tb en los sujetos con DM y sin DM, para lo cual se realizó la estimación de OR. En la tabla 1, se muestran los factores sociodemográficos y económicos presentes en los sujetos con DM y sin DM.

Tabla 1. Factores demográficos y económicos de los sujetos con TB+, DM+ y DM-.

	Sujetos (%)	Tb+ DM+ (%)	Tb+ DM- (%)	<i>p</i> *
<b><i>n</i></b>	176(100)	67 (38)	109(62)	
<b>Sexo</b>				
Mujeres	59(34)	26 (44)	33 (56)	0.31
Hombres	117 (66)	41 (35)	76 (65)	0.31
<b>Edad (<math>\pm</math> SD)</b>	<b>44.5<math>\pm</math>17.3</b>	<b>50.7<math>\pm</math>11.9</b>	<b>40.7<math>\pm</math>19</b>	<b>0.00</b>
<b>Analfabetismo</b>	76 (43)	31 (46)	45 (41)	0.62
Zona rural	54 (31)	18 (27)	33 (66)	0.48
Zona urbana	122 (69)	59 (40)	73 (67)	0.11
<b>Hacinamiento</b>	69 (39)	27 (39)	42 (61)	0.94
<b>Autoadscripción indígena</b>	11(6)	6 (9)	5 (4)	0.39
<b>Nivel socioeconómico†</b>				
Bajo	87 (49)	36 (54)	51 (47)	0.45
Medio-alto	89 (51)	31 (46)	58 (53)	0.45

\* Diferencia de medias o proporciones para comparación de Tb-DM y Tb con *t* de Student o  $X^2$  respectivamente.

† Clasificación de acuerdo al Glosario. INEGI. Censo general de población y vivienda 2000. Donde se considera como: **Nivel alto** se ubicará a los profesionistas, gerentes y propietarios de comercios, **Nivel medio**: empleados, oficinistas, amas de casa y estudiante y **Nivel bajo**: obreros, campesinos, desempleados y reclusos.

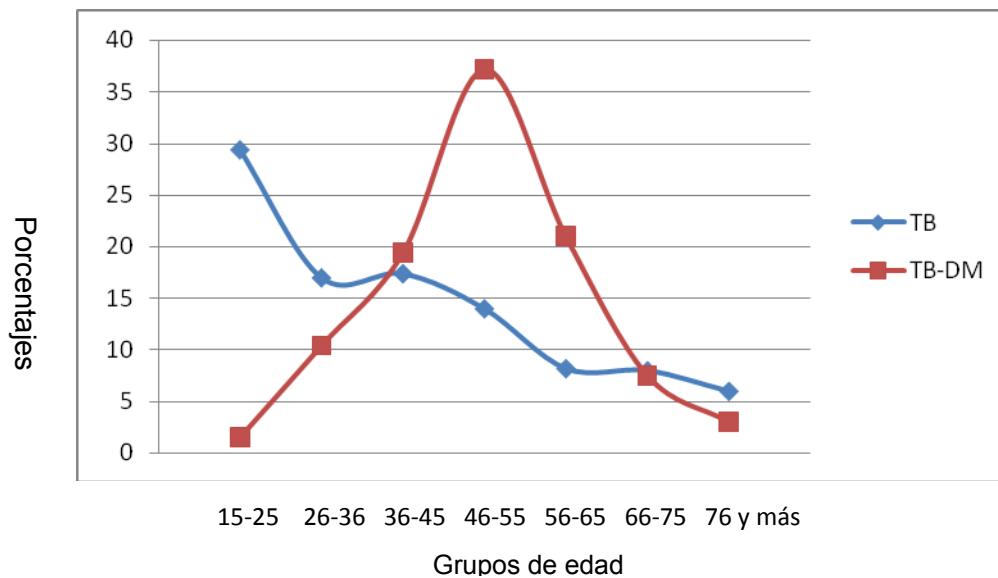
Tb+: Sujeto con tuberculosis.

DM+: Sujeto con diabetes mellitus.

DM-: Sujeto sin diabetes mellitus.

Los sujetos con Tb-DM tuvieron un promedio de 10 años más de edad que los que padecían sólo Tb, en el resto de los factores no se encontraron diferencias significativas para ambos grupos. En la figura 11 se puede observar la distribución por grupo de edad en los pacientes con DM y sin DM.

Figura 11. Comportamiento por grupos de edad de acuerdo a la presencia de diabetes mellitus.



El 87% de los sujetos diabéticos fueron diagnosticados previamente a padecer Tb, el promedio en años de haber sido diagnosticado con DM fue  $6.2 \pm 5.3$  al momento de la aplicación del cuestionario, mientras que 13% se les diagnóstico concomitante a Tb. El 82.2% de los casos (sujetos con DM) utilizan hipoglucemiantes orales para el control de la glucemia, 3% utilizan insulina, 4.5% combinación de hipoglucemiantes orales e insulina, 7.5% refirió no llevar ningún tipo de tratamiento y 3% únicamente dieta.



Tabla 2. Características generales de los sujetos TB+ DM+ y TB+ DM-.

	Sujetos (%)	TB+ DM+ (%)	TB+ DM- (%)	<i>p</i> *
<b>Tabaquismo</b> ‡	<b>59 (34)</b>	<b>16 (24)</b>	<b>43 (39)</b>	<b>0.05</b>
<b>Consumo Alcohol</b> ‡	81 (46)	30 (45)	51 (47)	0.91
<b>Contacto previo Tb</b>	131 (37)	19 (30)	30 (37)	0.95
<b>AHF DM</b> **	<b>63 (42)</b>	<b>36(60)</b>	<b>27 (29)</b>	<b>0.00</b>
<b>Sedentarismo</b>	138 (78)	50 (75)	88 (81)	0.44
<b>Otra enfermedad</b>	27 (15)	9 (13)	18 (17)	0.73

\* Diferencia de proporciones para comparación de Tb-DM y Tb con *t* de student.

‡Consumo de tabaco y alcohol en los seis meses previos a enfermar de Tb.

\*\*Antecedentes heredofamiliares de DM.

Tb+: Sujetos con tuberculosis confirmada.

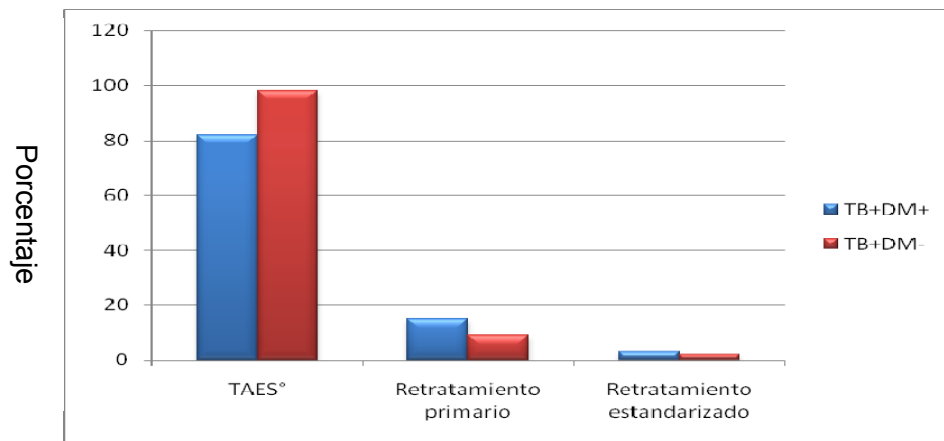
DM+: Sujetos con diabetes mellitus.

DM-: Sujetos sin diabetes mellitus.

En la tabla 2, se muestran las características generales de los sujetos con y sin DM que ingresaron al estudio, observándose mayor frecuencia de consumo de tabaco en los sujetos sin DM y mientras que los AHFM para DM fueron más frecuentes en los sujetos con DM en comparación con los sujetos sin DM ( $p=0.05$ ).

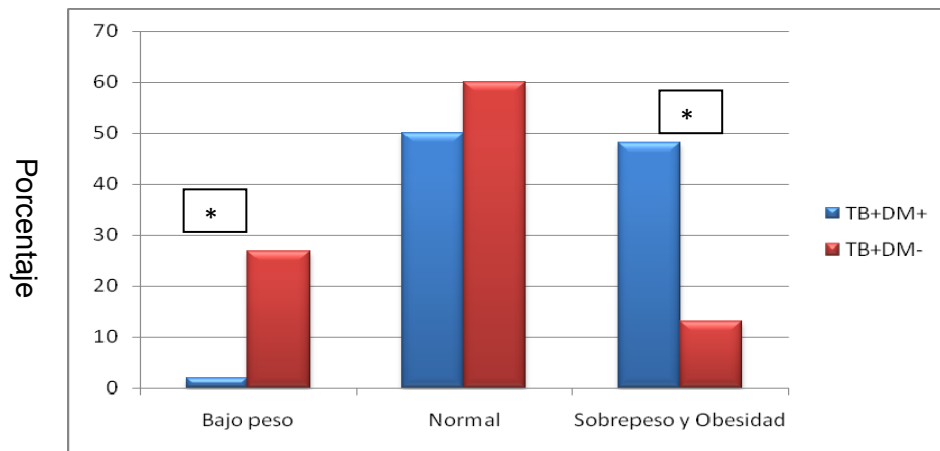
Con respecto al tipo de paciente y al tratamiento no se observaron diferencias significativas en los grupos (figura 12), no obstante en el estado nutricional al momento del diagnóstico, el cual fue evaluado mediante el IMC, se observó una mayor frecuencia de bajo peso en los sujetos sin DM con un promedio de IMC de  $21.17 \pm 3.74$  (13.15-33.64), mientras que los sujetos con el binomio presentaban un IMC mayor es decir, sobrepeso, o algún grado de obesidad, la media del IMC siendo de  $25.34 \pm 4.67$  con un valor mínimo de 17.75 y un máximo de 40.27 (figura 13).

Figura 12. Distribución de los pacientes de acuerdo al tratamiento asignado para tuberculosis.



°Tratamiento acortado estrictamente supervisado.

Figura 13. Distribución de los pacientes de acuerdo al estado nutricional presente al momento del diagnóstico de tuberculosis.



\* Diferencia estadísticamente significativa, valor de  $p \leq 0.05$

## Análisis Bivariado

Al realizar el análisis bivariado no se encontró asociación significativa entre el ser mujer y la presencia del binomio.

La edad de 36-52 años, se presentó siete veces más en los sujetos que presentaban el binomio que en los sujetos que solo padecían Tb. En Estos últimos el grupo de edad predominante fue de 15-35 años. Así mismo se pudo observar que conforme aumenta la edad la posibilidad de la presencia del binomio se mantiene.

No se encontró asociación significativa para el desarrollo del binomio en los sujetos con autoadscripción indígena, vivienda en una zona rural, presencia de hacinamiento en la vivienda, analfabetismo y nivel socioeconómico bajo (tabla 3).

Tampoco se observó relación entre el consumo de tabaco o alcohol en los seis meses previos a enfermar de Tb, así como con la presencia de contacto previo con Tb.

Los antecedentes heredofamiliares de DM presentaron casi cuatro veces más riesgo en los pacientes con el binomio, en comparación con quienes no tuvieron AHF para DM.

La presencia de sedentarismo no mostró asociación significativa para la presencia del binomio.

Para la realización del análisis el IMC se agrupó en dos categorías: Bajo peso y normal con  $IMC \leq 24.99$  y sobrepeso o presencia de algún grado de obesidad con  $IMC \geq 25$ . La presencia de sobrepeso representó seis veces más riesgo en los sujetos con el binomio respecto a los pacientes con  $IMC \leq 24.99$ , mientras que el peso normal y/o bajo peso presentaron un efecto protector para este grupo de estudio.

Tabla 3. Estimación de OR crudo en los sujetos con Tb+ DM+.

Variable	OR	IC 95%**	p*
Mujer	0.68	0.34-1.36	0.24
<b>Edad</b>			
<b>15-35 años</b>	<b>0.15</b>	<b>0.06-0.36</b>	<b>0.00</b>
<b>36-51 años</b>	<b>6.96</b>	<b>2.61-19.16</b>	<b>0.00</b>
<b>52 años</b>	<b>6.50</b>	<b>2.34-17.87</b>	<b>0.00</b>
Pertenencia indígena***	2.05	0.52-8.14	0.19
Vivienda Rural	0.74	0.36-1.53	0.39
Hacinamiento	1.08	0.55-2.1	0.81
Analfabetismo	1.22	0.63-2.37	0.51
Nivel socioeconómico bajo	1.32	0.69-2.55	0.37
<b>Consumo de tabaco</b>	<b>0.48</b>	<b>0.23-1</b>	<b>0.03</b>
Consumo de alcohol	0.92	0.48-1.78	0.79
Contacto previo	1.10	0.5-2.43	0.80
<b>AHFM DM</b>	<b>3.67</b>	<b>1.75-7.72</b>	<b>0.00</b>
Sedentarismo	0.70	0.32-1.55	0.34
<b>IMC</b>			
<b>≤24.99</b>	<b>0.16</b>	<b>0.07-0.38</b>	<b>0.00</b>
<b>≥25</b>	<b>6.28</b>	<b>2.64-15.22</b>	<b>0.00</b>

\*\* Intervalo de confianza al 95%

\*\*\*Valor de p con corrección de Mantel-Haenszel.

\*Valor de p: sig. ≤0.05

Se realizó el ajuste de variables que se consideró pudieran ser afectadas por la edad, ajustándose por esta variable: sexo, convivencia con personas que fuman, consumo de alcohol e IMC al momento del diagnóstico de Tb, por medio de análisis multivariado con regresión logística, para realizar este ajuste la edad se agrupó en 15-35 años y mayores de 36 años, el IMC se

agrupo en menores de 24.99 e IMC  $\geq 25$ . En la tabla 4, se muestran los OR ajustados mediante análisis multivariado por regresión logística.

Tabla 4. Estimación del riesgo crudo y ajustado para la presencia del binomio diabetes-tuberculosis.

Variable	OR crudas			OR ajustadas		
	OR	IC 95%**	p*	OR	IC 95%**	p*
Sexo Mujer	0.53	0.19-1.43	0.21	--	--	--
<b>Edad</b> <b>36 años y más</b>	<b>2.96</b>	<b>1.59-5.51</b>	<b>0.00</b>	<b>2.50</b>	<b>1.45-4.31</b>	<b>0.00</b>
<b>Consumo de tabaco</b>	<b>0.22</b>	<b>0.07-0.68</b>	<b>0.00</b>	<b>0.32</b>	<b>0.12-0.85</b>	<b>0.02</b>
Consumo alcohol	2.64	0.95-7.36	0.06	--	--	--
<b>Convivencia con personas que fuman</b>	<b>3.63</b>	<b>1.22-10.81</b>	<b>0.02</b>	<b>2.72</b>	<b>1.03-7.13</b>	<b>0.04</b>
Sedentarismo	0.49	0.16-1.52	0.222	--	--	--
<b>IMC</b> <b><math>\geq 25</math></b>	<b>9.82</b>	<b>3.27-29.48</b>	<b>0.000</b>	<b>8.55</b>	<b>3.12-23.38</b>	<b>0.00</b>

\*Razón de momios estimados mediante regresión logística.

\*\* Intervalo de confianza al 95%.

En el primer paso del análisis se observó que la edad, la convivencia con personas que fuman y el estado nutricional al momento del diagnóstico se presentaron como factores de riesgo para la presencia del binomio. El consumo de tabaco en los seis meses previos a enfermar de Tb se presentó como un factor protector del binomio, en comparación con los sujetos que no padecían DM, esto se puede deber a un sesgo en el cuestionario, ya que en éste sólo se preguntaba si seis meses previos a enfermar de Tb fumaba, o si actualmente estaba fumando, lo cual limitó la respuesta a un breve periodo de tiempo y dejando fuera la posibilidad de saber si fumaban anteriormente y dejaron de hacerlo al enfermar de DM.

En el último paso del ajuste de variables observó que la convivencia con personas que fuman se presentó casi tres veces más en los sujetos con el binomio en comparación con aquellos que no convivían con fumadores.

El tener sobrepeso o algún grado de obesidad al momento del diagnóstico representó ocho veces más riesgo para la presencia del binomio, así mismo se observó que al aumentar la edad incrementa hasta dos veces más la posibilidad de desarrollar el binomio.

El resto de las variables analizadas no se asociaron de manera significativa con la presencia del binomio.

## Estudio de Cohorte

En la tabla 5, se muestran las características de los pacientes con Tb.

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con TB+ DM+ y TB+ DM-

	Sujetos (%)	Tb+ DM+ (%)	Tb+ DM- (%)	<i>p</i> **
<b>Tipo de paciente</b>				
Caso nuevo	151 (86)	55 (82)	96 (88)	0.37
Reingreso	5 (3)	3 (4)	2(2)	0.57
Recaída	16 (9)	7 (10)	9 (8)	0.66
***Fracaso	3 (1.5)	1(1.5)	2(2)	0.66
*** Farmacorresistencia	1(1.5)	1(1.5)	0	0.80
<b>Hospitalización</b>	31(18)	13(19)	18(17)	0.77
<b>IMC<sup>2</sup> al momento del Dx de Tb</b>				
<18.5	<b>26 (17)</b>	<b>1(2)</b>	<b>25(27)</b>	<b>0.00</b>
18.6-24.99	84 (56)	28 (50)	56 (60)	0.29
≥25	<b>39 (26)</b>	<b>27 (48)</b>	<b>12 (13)</b>	<b>0.00</b>
<b>IMC<sup>2</sup> actual</b>				
<18.5	<b>14(10)</b>	<b>0</b>	<b>14(16)</b>	<b>0.00</b>
18.5-24.99	<b>81(55)</b>	<b>24(43)</b>	<b>57(63)</b>	<b>0.02</b>
≥25	<b>51(35)</b>	<b>32(57)</b>	<b>19(21)</b>	<b>0.00</b>

\*\*Diferencia de proporciones para comparación de Tb-DM y Tb con  $\chi^2$ .

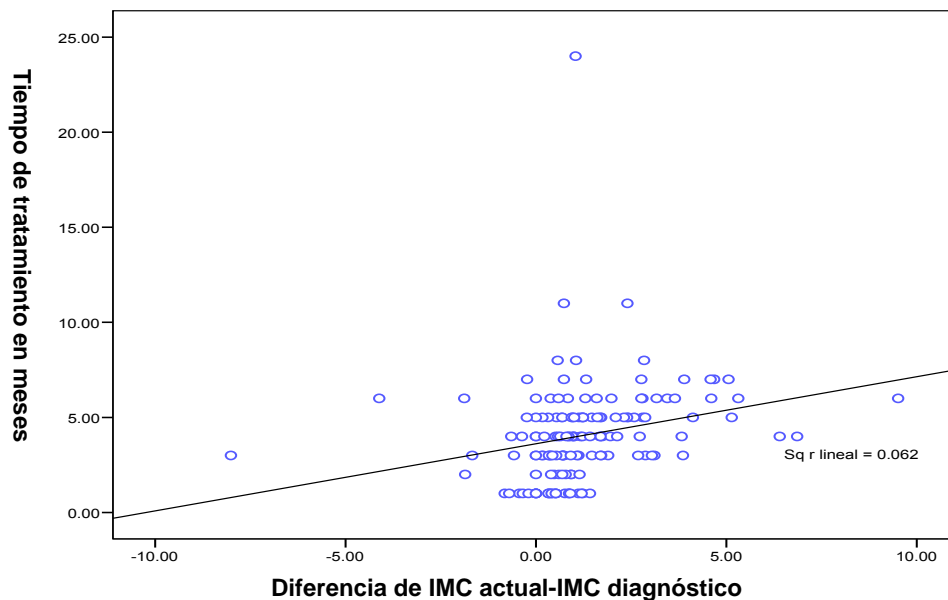
\*\*\*Valor de p con corrección de Mantel-Haenszel.

Se encontraron diferencias significativas entre el IMC tanto al momento del diagnóstico y como en el IMC que los pacientes presentaron al momento de la realización del estudio. La media para el IMC de diagnóstico para el grupo con el binomio fue de  $25.34 \pm 4.67$  mientras que el IMC actual fue de  $26.82 \pm 4.41$  observándose un ligero incremento en el IMC. Para los sujetos sin DM el promedio de IMC al momento del diagnóstico fue de  $21.17 \pm 3.74$  y

el IMC actual fue de  $22.34 \pm 3.95$ , presentando un ligero incremento en el IMC a partir de que se inició el tratamiento de Tb.

En la figura 14, se puede observar la correlación de la diferencia del IMC actual e IMC al momento del diagnóstico, con el tiempo de tratamiento para Tb, para todos los sujetos de estudio. Encontrándose que 6% del cambio en el IMC se explica por el tiempo de tratamiento para Tb.

Figura 14. Correlación de la diferencia de índice de masa corporal actual e índice masa corporal al momento del diagnóstico, con el tiempo del tratamiento para Tb+, DM+, DM-.



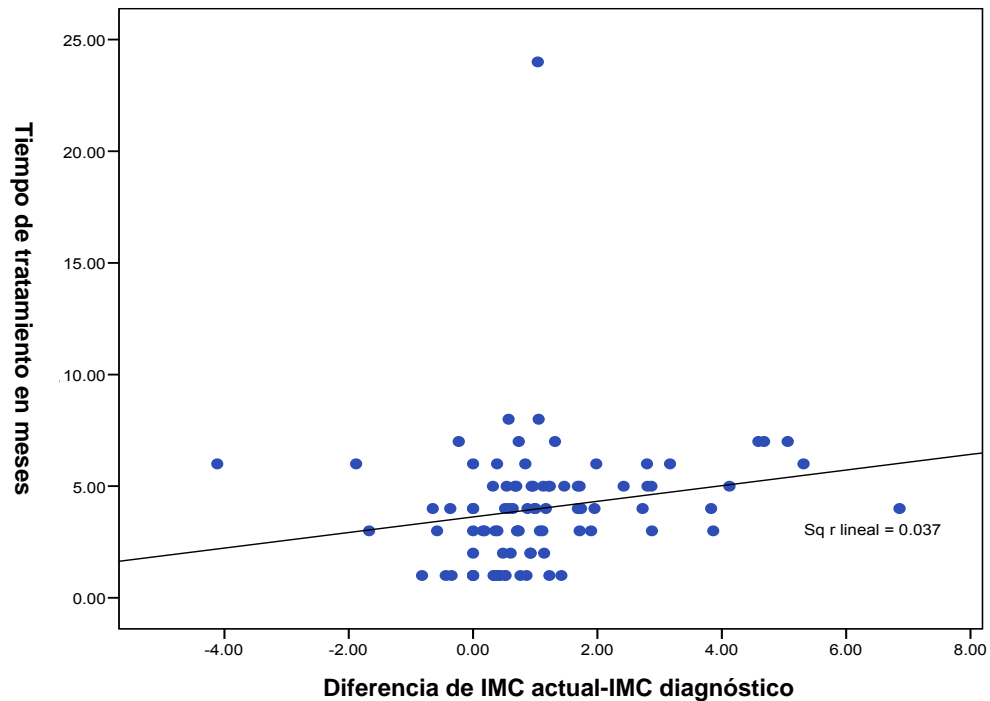
Correlación de Pearson: 0.25, sig. 0.002

En los sujetos con Tb sin DM los cambios en el IMC se presentaron principalmente durante los primeros cinco meses de tratamiento, y a medida que aumentaba el tiempo de tratamiento los pacientes sufrieron menor cambio en el IMC, en estos individuos se pueden observar cambios en el IMC hasta de cuatro puntos siendo más frecuente el cambio de hasta dos puntos en el IMC.



El 7% del cambio en el IMC de estos sujetos se explica por el tiempo que llevan en el tratamiento de Tb, figura 15.

Figura 15. Correlación de la diferencia de índice de masa corporal al momento del diagnóstico e índice de masa corporal actual con el tiempo del tratamiento en los sujetos con Tb+ DM-.

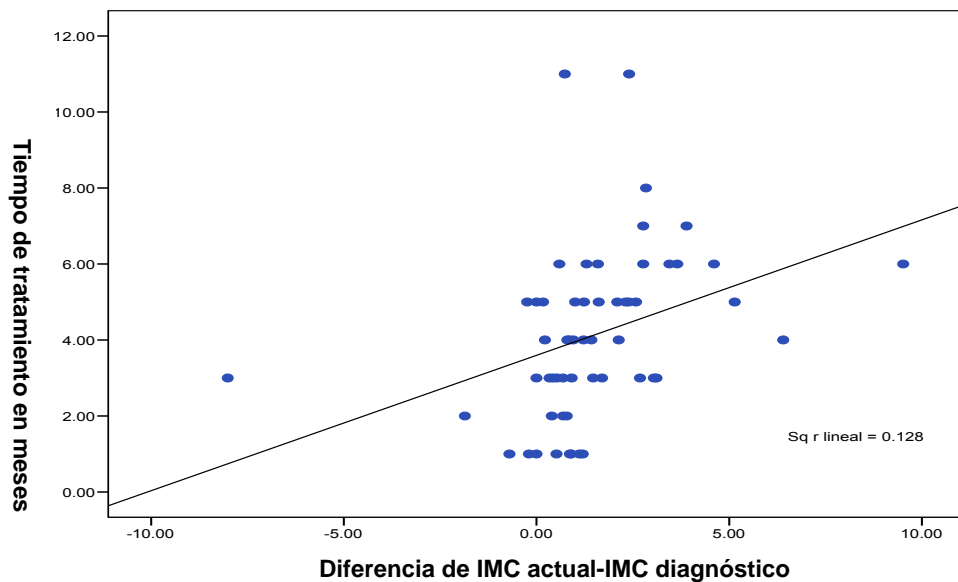


Correlación de Pearson: 0.193, sig.0.067

En los sujetos con presencia del binomio, los cambios en el IMC se presentaron principalmente en los primeros seis meses de tratamiento, observándose cambios en el mismo de hasta siete puntos, pero presentándose, una mayor frecuencia de cuatro puntos más de IMC en la actualidad.

Se puede concluir que 15% de los cambios en el IMC de los sujetos con el binomio es explicado por el tiempo de tratamiento (figura 16).

Figura 16. Correlación de la diferencia de índice de masa corporal al momento del diagnóstico e índice de masa corporal actual con el tiempo del tratamiento en los sujetos con Tb+ DM+.



Correlación de Pearson: 0.357, sig. 0.007

El 34.3% de los pacientes con DM no tenían anotado el valor de su glucemia al momento del diagnóstico Tb así como el 34.3% no tenían reportado valores de la última glucemia, en cuanto a la hemoglobina glucosilada al momento del diagnóstico al 4.5% de los pacientes se les había realizado, mientras que durante el tiempo que llevaban de tratamiento al 3.2% se le había realizado hemoglobina glucosilada para evaluar el control metabólico de DM.

La glucemia al momento del diagnóstico de Tb en los pacientes con DM fue de  $192.81 \pm 82.52$  (79-391), la última glucemia tuvo un promedio fue de  $178.72 \pm 94.12$  (67-492).

Se encontró que el 46.3% de los pacientes al momento del diagnóstico de Tb presentaba niveles de glucosa menores de 130mg/dl y el 53.7% presentaba cifras mayores a 130mg/dl, El promedio para la última glucemia realizada a

los pacientes con el binomio fue de  $178.77 \pm 141.5$  (67-492), se observó un 56.8% con glucemia mayores a 130mg/dl.

El 17% de los pacientes refirió haber estado hospitalizado por diferentes causas posterior al diagnóstico de Tb, de los cuales 19% eran sujetos con presencia del binomio y 17% sin DM. Entre los motivos principales de hospitalización que refirieron los pacientes se encontró que los sujetos con binomio tuvieron 23% de hospitalización por Tb, 31% dificultad respiratoria, 8% neumonía y un 15% por hiperglucemia secundaria a la DM, mientras que los pacientes sin DM reportaron 23% por Tb, 17% por dificultad respiratoria, 6% por neumonía y 28% por desnutrición. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al igual que en el número de bacilos encontrados al momento del diagnóstico de Tb (tabla 6).

Tabla 6. Comparación de los resultados de baciloscopias diagnósticas de tuberculosis en sujetos con y sin diabetes mellitus.

Baciloscopia de diagnóstico	Tb+ DM + n	Tb+ DM- n	p*
Sin bacilos	13	32	0.27
Menos de un bacilo por campo en promedio de 100 campos observados	22	28	0.27
De uno a diez bacilos por campo en promedio de 50 campos observados,	25	40	0.85
Más de 10 bacilos ácido-alcohol resistentes por campo en 20 campos observados	1	5	0.54

Fuente: Tarjeta de control para pacientes enfermos de Tb.

Tb+: Sujetos con tuberculosis confirmada.

DM+: Sujetos con diabetes mellitus.

DM-: Sujetos sin diabetes mellitus.

\* Valor de p: sig.=  $\leq 0.05$ , Intervalo de confianza al 95%

\*\*Diferencia de proporciones para comparación de Tb-DM y Tb con  $X^2$

En la estimación de riesgos relativos para las variables consideradas como de desenlace, se observó que los sujetos con presencia del binomio tienen casi tres veces más posibilidades de desarrollar farmacorresistencia en comparación con aquellos que sólo padecen Tb.

Para el resto de las variables evaluadas no se observó diferencias significativas como lo fue presencia de recaída, fracaso, reingreso u hospitalización en los sujetos con DM y sin DM, tabla 7.

Tabla 7. Estimación de RR para las variables de desenlace en los sujetos con el binomio

Variable desenlace	RR	IC 95%	p
Recaída	1.2	0.6-2.2	0.56
Fracaso	0.9	0.18-4.6	0.70
<b>Farmacorresistencia</b>	<b>2.8</b>	<b>2.2-3.4</b>	<b>0.03</b>
Reingreso	1.65	0.8-3.5	0.36
Hospitalización	1.13	0.7-1.79	0.62

Valor de p: sig. ≤ 0.05, Intervalo de confianza al 95%.

## 6. Discusión

Para la realización del presente estudio se incluyeron pacientes de 56 localidades del Estado de Veracruz, correspondientes a las once jurisdicciones sanitarias del mismo, lo cual permitió incluir sujetos enfermos de Tb de localidades tanto urbanas como rurales, brindando una mayor representatividad de la población afectada de Tb.

Se sabe que la DM2 por sí misma induce una inmunosupresión en quien la padece por lo que no se incluyeron en el presente estudio a pacientes enfermos de Tb que presentara comorbilidad con VIH y de esta manera evitar un sesgo de selección en los pacientes que pudiera verse reflejado en los resultados.

La asociación de DM y Tb ha sido documentada en diferentes estudios<sup>66</sup>, en un estudio realizado en el INER “Ismael Cosío Villegas” se observó que las enfermedades respiratorias infecciosas, se asociaban significativamente con DM2<sup>22</sup>, observándose una prevalencia significativamente mayor de Tb pulmonar en los pacientes con DM2, lo cual concuerda con lo encontrado en este estudio, la prevalencia de DM en los pacientes con Tb pulmonar registrados en la plataforma fue de 23% para el período enero-mayo de 2009, siendo ligeramente menor a la observada en un estudio realizado en Orizaba, Veracruz<sup>30</sup> pero mayor que la reportada por el Programa Estatal de Tb en el Estado de Veracruz para el año 2007.<sup>61</sup> A pesar de esto es una prevalencia elevada para la comorbilidad si la comparamos con otros estudios.

Es importante mencionar que en todos los pacientes con DM2, no se encontró ningún paciente con DM tipo uno, lo cual concuerda con lo

reportado por otros autores<sup>67</sup> en donde se observó que la DM2 es en la actualidad la más frecuente en los pacientes con Tb.

La mayor frecuencia de Tb-DM se observó en mujeres mayores de 36 años, al igual que lo reportado en el estudio realizado por Maalej S. y colaboradores.<sup>(33, 65)</sup>

En nuestro estudio se observó que al incrementar la edad aumenta el riesgo de la presencia del binomio, el cual se incrementa significativamente a partir de los 40 años de edad tal como ha sido reportado en estudios previos.<sup>(68, 69, 33, 71)</sup>

La incidencia del binomio fue mayor en las zonas urbanas lo que concuerda con lo reportado por Stevenson<sup>70</sup>, esto puede ser debido a la migración de zonas rurales a urbanas, lo cual conlleva al cambio de hábitos alimenticios y a la modificación en el estilo de vida, además de complicar el tratamiento de Tb y facilitar su propagación.

La frecuencia de consumo de alcohol fue ligeramente mayor en los sujetos sin DM, pero sin diferencias significativas, lo cual difiere de lo reportado por Ponce de León.<sup>30</sup>

El tabaquismo en este estudio apareció como un factor protector para la presencia del binomio, lo cual se contrapone a lo reportado en la literatura, estos resultados pueden ser explicados debido a que al momento de aplicar el cuestionario, se preguntó por el tabaquismo en los seis meses previos a enfermar de Tb, encontrándose que los sujetos sin DM refirieron mayor frecuencia de tabaquismo en el periodo mencionado, en comparación con los sujetos con DM, lo cual podría deberse a que los sujetos con DM habrían dejado de fumar tiempo antes de los seis meses cuestionados. Así mismo parte la convivencia habitual con personas que fuman se encontró como un factor asociado al binomio en comparación con los sujetos que sólo padecen Tb.

Al igual que en estudios previos<sup>(71, 33)</sup> la frecuencia de contacto previo con Tb fue menor en los sujetos con DM en comparación con los sujetos sin

DM, por lo que no se observó correlación entre la historia de contacto previo de Tb en los sujetos con DM.

Contrario a lo reportado en estudios previos en donde el analfabetismo, la presencia de hacinamiento, la vivienda en zona rural y la autoadcripción indígena, han sido reportadas como factores de riesgo para Tb, en este estudio no se asociaron de manera significativa a la presencia del binomio.<sup>30</sup> Lo cual podría ser explicado por la emigración de las zonas rurales hacia las ciudades, lo que podría significar una mejora en las condiciones de vida de la población, sugiriendo un cambio de comportamiento en la presencia de Tb.

La relación entre el nivel socioeconómico bajo y Tb está muy bien documentada<sup>72</sup>, además de ser considerado como un factor de riesgo para Tb, sin embargo en este estudio no se encontró relación significativa para la presencia de Tb. Por el contrario se encontró mayor frecuencia de Tb en sujetos clasificados con nivel socioeconómico medio y alto para la población en general, mientras, que los sujetos con presencia del binomio tuvieron una mayor frecuencia de nivel socioeconómico bajo, pero sin encontrarse diferencias significativas en ambos grupos.

A pesar de que el tratamiento para Tb es de tipo estrictamente supervisado y que los pacientes se encuentran en contacto estrecho con el personal de salud, ya que en teoría estos deben acudir diariamente a los centros de salud a recibir su dosis de medicamento, más de la mitad de los pacientes no conoce el nombre de dichos medicamentos, lo cual es importante si deseamos lograr la concientización de los pacientes sobre la enfermedad, sus mecanismos de transmisión y la importancia de llevar un adecuado control de la misma.

Aunado a lo anterior a más del 90% de los pacientes independientemente que se tratase de pacientes clasificados como recaída, fracaso o reingreso, no se les había realizado prueba para determinar la presencia de farmacorresistencia, lo cual es de suma importancia en los sujetos que

padecen el binomio, ya que en estos la presencia de resistencia a algún fármaco es más frecuente, sin dejar de mencionar que la presencia de DM es un factor de riesgo para dicho evento.

Al evaluar el número de bacilos por campo en la baciloscopia de diagnóstico, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos lo cual coincide con lo reportado por Baldé y colaboradores.<sup>73</sup>

La obesidad así como los antecedentes heredofamiliares para DM se encontraron significativamente asociados a DM, al igual que lo reportado por Baldé.<sup>71</sup> La desnutrición al momento del diagnóstico fue más frecuente en los pacientes sin DM, mientras que el sobrepeso y la obesidad se presentaron con mayor frecuencia en los sujetos con Tb-DM, lo cual se contrapone con lo reportado por Alisjahbana.<sup>72</sup> La obesidad así como los AHF para DM, son característicos de la DM, lo que podría explicar que la presencia de estos sea más frecuente en los sujetos con el binomio.

Así mismo, al ajustar las variables por posibles factores confusores, se observó que a mayor IMC el riesgo para la presencia de binomio aumentaba, esto coincide con estudios previos.<sup>(71,72)</sup>

A pesar de que los pacientes con el binomio, aumentaron de peso durante el tiempo que llevaban de tratamiento, sus niveles de glucemia no presentaron mejoría si no por el contrario, estos aumentaron.

La intolerancia a la glucosa y el descontrol glucémico en los pacientes con DM ha sido reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de Tb (OR 4.7, 2.7-8.1).<sup>74</sup> Al momento del diagnóstico de Tb más del 50% de los pacientes presentaban niveles de glucosa en ayuno mayores de 130 mg/dl (192.81±82.52), lo cual de acuerdo a los criterios de la ADA implica descontrol glucémico.<sup>75</sup> Posterior al inició del tratamiento para Tb, casi el 60% de los pacientes con DM presentaron cifras de glucosa mayores a 130 mg/dl, observándose un ligero incremento en la frecuencia de descontrol glucémico.



En los sujetos con DM más del 80% utilizaban para el control de la glucemia hipoglucemiantes orales, algunos de estos no tenían ningún tipo de tratamiento y sólo un pequeño porcentaje (3%) utilizaba insulina, lo cual es relevante, si se considera que de acuerdo a lo reportado en estudios previos, los pacientes con presencia del binomio tienen mejor pronóstico y resultados en el tratamiento de Tb, si durante el mismo utilizan insulina para el control de la glucemia.

Es importante mencionar que en más del 30 % de los pacientes con DM no se encontraron reportados resultados de glucemia al momento del diagnóstico de Tb ni en el último control para Tb, esto es un gran inconveniente ya que no permite conocer el estado del paciente al inicio del tratamiento de Tb ni en la actualidad, lo cual podría representar un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones propias de la DM así como de la Tb, secundarias al descontrol glucémico y a la falta de acciones para lograr éste en los pacientes.

La literatura ha reportado que la farmacorresistencia, las recaídas, el reingreso al tratamiento de Tb y la hospitalización es más frecuente en los sujetos con DM, pero en el presente estudio no se encontraron diferencias en los grupos de estudio para la presencia de recaída, el reingreso al tratamiento para Tb y la ocurrencia de hospitalización durante el período que han padecido Tb. Esto podría deberse al período tan corto de seguimiento que se les dio a los pacientes. Mientras que la presencia de farmacorresistencia se encontró como un factor de riesgo para los pacientes que presentaban el binomio en comparación con aquellos que no tenían DM, siendo consistente con estudios previos.<sup>(35, 76)</sup>

Limitantes del estudio:

Debido a la dispersión de los pacientes en el Estado de Veracruz y el corto tiempo disponible para la realización del estudio, la mayor parte de los cuestionarios tuvieron que ser enviados a las jurisdicciones por paquetería para la recolección de información, la cual fue recabada por el personal de

Salud de las diferentes Unidades Médicas pertenecientes a SESVER, por lo que el investigador no tuvo acceso personal al expediente del paciente y a la hoja de control para pacientes con Tb.

Otra de las limitantes fue que, a pesar de que en estudios previos se ha encontrado que los niveles de hemoglobina  $\geq 7\%$  incrementan el riesgo para la presencia del binomio<sup>38</sup>, en este estudio se tuvo la limitante de no contar con dichos valores, debido a que los pacientes con DM, en las unidades médicas donde llevan su tratamiento no se les mide su glucemia por medio de hemoglobina glucosilada, si no únicamente por medio de los niveles de glucosa capilar o venosa.

No se evaluó la mortalidad en el grupo de estudio debido a que un criterio de inclusión era que el paciente se encontrara con vida al momento de ingresar al estudio.

La literatura expone que los pacientes con presencia del binomio tardan más tiempo en arrojar resultados negativos en las baciloscopias de control que se les realizan mensualmente, en comparación con los sujetos que no padecen DM, fue imposible evaluar la presencia de dichas diferencias en esta conversión, debido a la falta de tiempo para realizar una nueva medición en los pacientes.

Finalmente, por limitantes de tiempo no se pudieron realizar cultivos para la determinación de farmacorresistencia en los pacientes, lo cual hubiera permitido conocer con exactitud el estado del paciente y evaluar la presencia de diferencias para este evento en los grupos de estudio. Así mismo el poco tiempo de seguimiento que se les dio a los pacientes no permitió conocer con exactitud el desarrolló de farmacorresistencia, hospitalización y recaída en los pacientes.

## 7. Conclusiones

- 1 La prevalencia estimada de DM en población con tuberculosis para el período enero-mayo del presente año fue de 23.2%, siendo la edad promedio de la muestra de  $44.5 \pm 17.3$ , encontrándose que los sujetos con el binomio eran en promedio 10 años mayores en comparación con los sujetos sin DM, la mayor frecuencia de DM se presentó en mujeres.
- 2 El 43% de la población no sabía leer ni escribir, el analfabetismo fue más frecuente en los pacientes con binomio.
- 3 El 39 % de la población vivía en condición de hacinamiento, siendo este más frecuente en los sujetos sin DM y el 69% de la población vivía en zona urbana.
- 4 El nivel socioeconómico medio-alto tuvo una frecuencia del 51%, para el grupo de estudio, teniendo mayor frecuencia en los sujetos sin DM (53%), así mismo más del 50% de la población tenían un ingreso familiar mensual menor a los dos salarios mínimos.
- 5 La prevalencia de consumo de tabaco fue de 34%, siendo mayor en los sujetos sin DM, mientras que el consumo de alcohol fue del 46%, presentándose un comportamiento similar en ambos grupos.
- 6 El contacto previo de Tb fue de 37% siendo menor en los sujetos con binomio. El 47% de la muestra refirió tener AHF para DM, siendo mayor la frecuencia en los pacientes con binomio.
- 7 Al 93% de los pacientes no se les había realizado ningún tipo de prueba para determinar el desarrolló de farmacorresistencia.
- 8 El 87% de los pacientes con DM eran diabéticos antes de padecer Tb, mientras que el 13% restante fue diagnosticado de manera

concomitante con Tb, de estos el 34% no tenían resultados de glucemia al momento del diagnóstico de Tb ni en su última cita de control de Tb.

- 9 Se observó una mayor frecuencia de bajo peso y peso normal en los sujetos sin DM, mientras que los sujetos con DM reportaron mayor IMC al momento del diagnóstico
- 10 Para la estimación de OR se observó que los factores asociados a la presencia del binomio fueron: la edad mayor a 36 años con un OR de 6.96 ( $p < 0.01$ ), así como el IMC mayor a 25 OR 6.28 ( $p < 0.01$ ), los AHF para DM con un OR de 3.67 ( $p < 0.01$ ). La convivencia habitual con personas que fuman aumenta casi tres veces más el riesgo para la presencia del binomio ( $p < 0.01$ ), el resto de los factores analizados no mostraron asociación significativa con el desarrollo del binomio.
- 11 El 34% de los sujetos con DM no tenían resultados de laboratorio de glucemia actual, un elevado porcentaje(46%) se encontraba descontrolado la momento del diagnóstico de Tb, a pesar de lo anterior se pudo observar que la frecuencia de descontrol glucémico se incremento (56.8%).
- 12 El incremento del IMC posterior al inició del tratamiento de Tb fue similar en ambos grupos, aunque los sujetos con Tb-DM aumentaron en promedio  $1.48 \pm 2.23$ , mientras que los sujetos sin DM incrementaron  $1.1 \pm 1.57$  puntos de IMC.
- 13 El 17 % de los pacientes refirió haber estado hospitalizado posterior al diagnóstico de Tb, presentándose mayor frecuencia en los sujetos con DM, pero sin diferencias estadísticas significativas en ambos grupos.
- 14 Se encontró una prevalencia de farmacorresistencia de 0.5%, presentándose sólo en el grupo con el binomio, mientras que el 9% de los pacientes eran recaídas. En la estimación de RR, los sujetos

con binomio tuvieron casi tres veces más riesgo de desarrollar farmacoresistencia que los sujetos sin DM.

15 El resto de las variables analizadas como de desenlace no presentaron asociación significativa para la presencia del binomio.

## 7.1. Recomendaciones

A pesar de que la OMS<sup>77</sup>, ha establecido dentro de su plan de acción que una de las principales enfermedades concomitantes de la Tb es la DM, no plantea una estrategia especial para el manejo de estos pacientes, por lo que es necesario replantear el manejo que se les da a los pacientes con el binomio, debido a que este es un factor de riesgo para el desarrollo de farmacorresistencia, principalmente si el paciente cursa con descontrol glucémico, por lo que es necesario fomentar un control intensivo en los pacientes con DM, tanto para la Tb como DM.

Así mismo, es conveniente **la realización de pruebas para el diagnóstico de farmacorresistencia de manera periódica** en los pacientes con DM, con la finalidad de detectar de manera oportuna la presencia de la misma.

Por otro lado es conveniente **intensificar las actividades de educación para la salud con información adecuada en calidad para los pacientes enfermos de Tb** esto permitirá que tengan un conocimiento adecuado sobre su padecimiento, manifestaciones, mecanismos de transmisión así como en los fármacos que consumen para su curación, lo que contribuirá en un mayor control de la misma así como una corresponsabilidad del personal de salud y el paciente.

Hasta el momento no se conocen con exactitud los mecanismos fisiológicos, inmunológicos y genéticos que hacen más susceptibles a los pacientes con DM para contraer Tb, de acuerdo a lo encontrado en este trabajo y en estudios previos, no sólo son los factores ambientales y la presencia de DM influyen en el desarrollo de Tb, si no que hay algo más inherente en estos sujetos que contribuye de manera esencial al desarrollo de la comorbilidad, es necesario **realizar estudios donde se puedan evaluar estos mecanismos fisiológicos, inmunológicos y genéticos que podrán contribuir al desarrollo de intervenciones de Salud Pública que permitan evitar esta creciente comorbilidad.**

Es necesario **sensibilizar al personal de salud sobre el manejo de los pacientes con el binomio**, y que estos comprendan la importancia del control glucémico del paciente.

Es importante **desarrollar mecanismos que contribuyan al desarrollo de un tratamiento integral a los sujetos con el binomio**, ya que no se trata de dos enfermedades que deban ser atendidas de manera independiente, por el contrario el control de la Tb dependerá en gran medida del manejo adecuado de la DM. Por lo que será necesario en un futuro próximo, realizar intervenciones a nivel de atención primaria para brindar quimioprofilaxis a los pacientes con DM2, con la finalidad de evitar la presencia de Tb y su potencial propagación a población abierta.

## **Paradigma de investigación**

El presente proyecto de investigación se encuentra situado dentro del paradigma positivista, debido a que la comparación de la frecuencia de drogorresistencia, recaídas y el estado nutricional en los sujetos que presenten el binomio Tb-DM contra aquellos que sólo presenten Tb, se realizará bajo la perspectiva de diferentes teorías de índole biológico y epidemiológico que puedan contribuir en la investigación, se realizará un diseño metodológico, el cual se apoyará de técnicas cuantitativas, que permita darle validez, objetividad y fiabilidad al proyecto, además que todos los datos obtenidos serán analizados con estadística descriptiva e inferencial, sin que se presente ningún tipo de relación con los sujetos de estudio por parte del investigador.



## Bibliografía

1. Aphorisms. Hipocrates. Written 400 B.C.E. Translated by Francis Adams. Disponible en: <http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.5.v.html>. [consultado 30 de septiembre de 2008].
- 2 Farga V. La conquista de la tuberculosis. Rev. chil. enferm. respir. [revista en la Internet]. 2004 Abr [citado 2009 Sep 18]; 20(2): 101-108. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482004000200009&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482004000200009&lng=es). doi: 10.4067/S0717-73482004000200009
3. Dirección General de Salud Pública (DGSP), Consejería de sanidad y servicios sociales. Comunidad de Madrid. La tuberculosis: Un problema de salud pública. 1era. Edición, Madrid, España, 1999.
4. Tuberculosis. Proyecto Salud. Disponible en: <http://www.proyecto-salud.com.ar/shop/detallenot.asp?notid=87>. Actualizado 2005/03/27. [Consultado 18 de septiembre de 2008].
- 5 Centro Mexicano Diabetes-Vida. Antecedentes Históricos de la Diabetes. Disponible en Internet, sitio Web: [http://www.diabetesvida.com.mx/publico/historia\\_diabetes.asp](http://www.diabetesvida.com.mx/publico/historia_diabetes.asp).
6. Arredondo A. Análisis y Reflexión sobre Modelos Teóricos del Proceso Salud-Enfermedad. Cad. Saúde Públ. Río de Janeiro. 1992; 8 (3): 254-261, Disponible en: [www.scielo.br/pdf/csp/v8n3/v8n3a05.pdf](http://www.scielo.br/pdf/csp/v8n3/v8n3a05.pdf) [Consultado 30 de septiembre de 2008].
7. Epidemiología y Estadística. Manual CTO. 6ta edición. 2005; 6(26) Disponible en: [http://www.4shared.com/file/37133524/b70bd9f3/Manual\\_CTO\\_6ed\\_-\\_Epidemiologia\\_y\\_estadistica.html](http://www.4shared.com/file/37133524/b70bd9f3/Manual_CTO_6ed_-_Epidemiologia_y_estadistica.html) [consultado 30 de septiembre de 2008].

- 
8. Frenk J. La Transición epidemiológica en América Latina. Bol. Oficina Sanit Panam. 1991; 111:485-96.
  9. Omran, AR. The epidemiology transition theory revisited thirty years later. World Health Statistics Quartekly. 1998; 51(2-4): 99-119.
  10. Olshansky S, Cames B, Rogers R, Smith L. Emerging infectious diseases: the fifth stage of the epidemiologic transition?. World Health Statistics Quartekly. 1998; 51 82-4: 207-217.
  11. Vera B. La teoría de la transición epidemiológica. Colección Documentos de Investigación. Colegio Mexiquense, A.C. 1999; 37: 1-11.
  12. Frenk J, Bobadilla JL, Stern C, et al. Elements for a theory of health transition. Health Transition Review. 1991; 1(1):21-38.
  13. Bobadilla JL, Frenk J, Lozano R. The epidemiologic transition and health priorities. Oxford University Press, World Bank, 1993: 51-63.
  14. Frenk J, Frejka T, Bobadilla JL, Stern C, Lozano R, Sepúlveda J, José M. La transición epidemiológica en América latina. Bol Sanit Panam. 1991; 111(6):485-496.
  15. Kumate J, Gutierrez G. Manual de infectología, 11ª Ed. Editor Francisco Méndez Cervantes. México, D.F. 1990. 129-45.
  16. Heymann D. El control de las enfermedades transmisibles. 18ª Ed. Editorial OPS. 2005.
  17. Isselbacher K, Braundwald E, Wilson J. Harrison Principios de medicina interna. 13ª Ed. Editorial Interamericana. McGraw-Hill.1994.
  18. Ibañez C. Tuberculosis Actualizaciones de una enfermedad reemergente. Disponible en: [weblogs.madrimasd.org/.../2008/03/23/87176.aspx](http://weblogs.madrimasd.org/.../2008/03/23/87176.aspx). Actualizado 2008/03/21. [Consultado 23 de agosto de 2008].
  19. Sepkowitz K. How contagious is tuberculosis?. Clin Infec Dis. 1996; 23: 954-62.

- 
20. Zenteno R, Mariscal A, Ramirez C. Tuberculosis en Veracruz. Rev. Tlomatini. 2004; 1: 41-4.
21. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4ta Ed. 1995. Editorial Médica Panamericana.
22. Túnez B, García R, Pérez del Molino M. Epidemiología de la tuberculosis. Medicina Integral. 2002; 39(5): 172-80.
23. Endocrinología. Manual CTO 6ta. Ed. 2005; 6(26). Disponible en: [http://www.4shared.com/get/37133388/40df01e0/Manual\\_CTO\\_6ed\\_-\\_Endocrinologa.html;jsessionid=6BAC2A84296317E1825F9775B557BF5A.dc90](http://www.4shared.com/get/37133388/40df01e0/Manual_CTO_6ed_-_Endocrinologa.html;jsessionid=6BAC2A84296317E1825F9775B557BF5A.dc90).
24. Harrison online. Parte XIV. Endocrinología y metabolismo. Cap. 323. Disponible en: [http://www.4shared.com/get/27986925/a9e153d1/Harrison\\_part14a.html](http://www.4shared.com/get/27986925/a9e153d1/Harrison_part14a.html) [consultado 30 de septiembre de 2008].
25. Greenspan F, Baxter J. Endocrinología básica y clínica. 3ª Ed. 1995. Ed. Manual moderno.
26. Farreras Rozman. Medicina Interna. vol.II.14ª Ed. 2000.
27. Nirmal J, Caputo GM, et al: Infections in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 1999; 341: 1906-12.
28. Muñoz C, Valles U, Albarran J. Frecuencia de infecciones en diabetes mellitus tipo 2. Rev. S E M G. 2003; 52: 197-9.
29. García-Sancho M, Castillejos L M, Fabián San Martín M, Torres-Espíndola L. El impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la prevalencia de enfermedades respiratorias en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2007; 4(20): 259-64.
30. Aguilar S. Diabetes y tuberculosis: En el laberinto del subdesarrollo. Rev Invest Clin. 2005; 57 (1): 82-4.

- 
31. Jeon C, Murray M. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. 2008; 5(7):152. Disponible en: PLoS Med 5(7): e152 doi:10.1371/journal.pmed.0050152. [Consultado: 30 de septiembre de 2008].
  32. Ponce de León A, García-García M, García-Sancho M, Gomez-Pérez F, Valdespino-Gomez J, Olaíz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern México. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1584–9.
  33. Sidibé et H. Diabète et tuberculose pulmonaire: aspects épidémiologiques, physiopathologiques et symptomatologiques. *Cahiers Sante*. 2007; 17(1):29-32.
  34. Restrepo B, Fisher-Hoch S, Pino P, Salinas A, Rahbar M, Mora F, et al. Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47: 634–41.
  35. Maâlej S, Belhaoui N, Bourguiba M, et al. Pulmonary tuberculosis and diabetes. *Presse Med*. 2008: 20-4.
  36. Duran V. Diabetes mellitus tipo 2 en adultos con tuberculosis pulmonar. *Rev Med IMSS*. 2002; 40 (6): 473-76.
  37. Bashar M, Alcabes P, Rom W, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *CHEST*. 2001; 120:1514–19.
  38. La salud de los adultos, ENSA. Encuesta Nacional de salud 2000. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaria de Salud. 1era Edición. 2003. México.
  39. Restrepo B. Convergence of the Tuberculosis and Diabetes Epidemics: Renewal of Old Acquaintances. *Clin Infect Dis*. 2007; 15 ;45(4):436-8.

- 
40. Leung Ch, Lam T, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, Et al. Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 167(12):1486-94.
41. Programa de acción para la prevención y control de la tuberculosis 2007 Veracruz. Secretaría de Salud.
42. Dirección General de Epidemiología: Epidemiología: sistema único de información. Secretaría de salud. 2001; 18: 4-7.
43. Incidencia de Tuberculosis pulmonar (A15-A16) por grupos de edad. 2006. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/SSA. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html> [Consultado 30 de septiembre de 2008].
44. Incidencia de los casos nuevos de enfermedades por grupo de edad. 2006 Población General Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/SSA. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html> [Consultado: 30 de septiembre de 2008].
45. Incidencia de Diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II) 2006 Población General. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/SSA. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>. [Consultado 30 de septiembre de 2008].
46. Principales causas de mortalidad en edad productiva (de 15 a 64 años), 2005. Base de datos de defunciones INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud.
47. Secretaría de Salud del Estado De Veracruz. SIS; SEED; RENIS; SUIVE.
48. Joven J, Villabona C, Julia G. Diccionario de medicina. España: Marín, S.A. Barcelona 1990; 289.

- 
49. Glosario del Observatorio de la Secretaría del Trabajo y Previsión Social México. [online] 2006. Disponible en: <http://www.Observatoriolaboral.gob.mx/opservicios2.asp?pserv=22> [Consultado 24 de octubre 2008].
50. Vaughan P, Morrow R, Ochoa H. Manual de Epidemiología para la gestión de los sistemas locales de Salud, (SILOS). 1993; 3:49.
51. Vaughan P, Morrow R, Ochoa H. Manual de epidemiología para la gestión de los sistemas locales de salud, (SILOS). México. 1997; 2:4.
52. Glosario. INEGI. Censo general de población y vivienda 2000. Disponible en: [http://www.inegi.gob.mx/contenidos/español/metodologías/censos/sm\\_cont eo2005.pdf](http://www.inegi.gob.mx/contenidos/español/metodologías/censos/sm_cont eo2005.pdf) [consultado: 24 de octubre de 2008].
53. García-García M, Mayar-Maya M, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martínez M, Alvarez-García C, Valdespino-Gómez J. Eficacia y eficiencia del tratamiento antituberculoso en jurisdicciones sanitarias de Morelos. Salud Pública Mex. 1998; 40:421-9.
54. Encuesta Nacional de Nutrición. Resultados por entidad Federativa. Veracruz. ENSANUT 2006. Disponible en: <http://www.insp.mx/ensanut/>. [Fecha de consulta 31 de octubre 2008].
55. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-010-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. 1993; 3:12.
56. Norma Oficial Mexicana NOM-028-SSA2-1999, Para la prevención tratamiento y control de las adicciones. 1999; 2:15.
57. Olaiz- Fernandez G, Rivera\_Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2006; 2:85.

- 
58. Organización Mundial de la Salud: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 2004. Disponible en: [http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) [Fecha de consulta 25 de octubre de 2008].
59. Diccionario de la Real Academia Española. Disponible en: <http://buscon.rae.es/drae/> [Fecha de consulta 25 de octubre de 2008].
60. Mancillas L, Gómez F, Rull J. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición*. 2002; 10(2), 63-8.
61. Delgado RJ, Seclen SN, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered*. 2006; 17 (3): 132-40.
62. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, Disponible en:  
[http://inegi.gob.mx/est/contenidos/español/metodologías/censos/sm\\_cont eo2005.pdf](http://inegi.gob.mx/est/contenidos/español/metodologías/censos/sm_cont eo2005.pdf) [visitado 12 de diciembre 2008].
63. Plataforma única de información, módulo Tuberculosis. SINAVE/DGE. Consultado 30/05/2009.
64. Glosario. INEGI. Censo general de población y vivienda 2000. Disponible en:  
[http://www.inegi.gob.mx/contenidos/español/metodologías/censos/sm\\_cont eo2005.pdf](http://www.inegi.gob.mx/contenidos/español/metodologías/censos/sm_cont eo2005.pdf) [consultado: 24 de octubre de 2008].
65. NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Secretaría de Salud.
66. Pérez A, Brown H, Restrepo B. Association Between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-borden regions of Texas. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 74(4), 604–611.
67. Bacakoglu F, Basoglu OO, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients it diabetes mellitus. *Respiration*. 2001; 68: 595–600

- 
68. Stevenson C, Critchley J, Forouhi N, Roglic G, Williams BG, Dye C, Unwin N. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health?. *Chronic Illn.* 2007; 3(3):228-45.
69. Surya K, Kumariand S, Kumari L. Co-existence of pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: some observations. Short communication. *Ind J Tub.* 1998,45.47.
- 70 Stevenson C, Forouhi N, Gojka R, Williams B, Lauer J, Christopher D, Unwin N. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health.* 2007, 7:234doi:10.1186/1471-2458-7-234. Disponible en version electrónica: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/234>.
71. Ezung T, Devi N, Singh N, Singh T. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus a study. *J Indian Med Assoc.* 2002 Jun; 100(6):376, 378-9.
72. Sperli Ma, Figueredo S, Eli C, Cruz S, Scatena T. Caracterización socioeconómica de la tuberculosis. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2007 sep-oct; 15. Disponible en: [[www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae)].
73. Balde N, Camara A, Camara L, Diallo M, Kake A, Bah-Sow O. Associated tuberculosis and diabetes in Conakry, Guinea: prevalence and clinical characteristics. *INT J TUBERC LUNG DIS.* 2006; 10(9):1036–1040.
74. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Istriana E, Danusantoso H, Ottenhoff THM, Nelwan RHH, van der Meer JWM: Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006, 10(6):696-700.
75. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2009. *Diabetes Care.* 2009; 32, Supplement 1.
76. Jabbar A, hussain s, Khan A. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult Pakistani patients with co.existing diabetes mellitus. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale.* 2006; 5 (12).



---

77. Raviglione M, Uplekar M. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet*. 2006, 367(9514):952-955.