

PROTOCOLO DE INVESTIGACION:  
PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS EN UNA INSTITUCIÓN HOSPITALARIA (FUNDACION  
HOSPITAL SAN CARLOS BOGOTA DC) EN LOS SERVICIOS DE CONSULTA  
EXTERNA Y HOSPITALIZACIÓN

Dr HELMAN ENRIQUE BENAVIDES TAMAYO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
BOGOTA D.C.  
2013

PROTOCOLO DE INVESTIGACION:  
PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS EN UNA INSTITUCIÓN HOSPITALARIA (FUNDACION  
HOSPITAL SAN CARLOS BOGOTA DC) EN LOS SERVICIOS DE CONSULTA  
EXTERNA Y HOSPITALIZACIÓN

AUTOR:  
HELMAN ENRIQUE BENAVIDES TAMAYO. Cod 05598740  
Trabajo de investigación para optar al título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRIGIDO POR  
ALFREDO SAAVEDRA ROMERO Médico Internista Neumólogo. Docente  
Asociado Universidad Nacional de Colombia  
EDGAR ALBERTO SANCHEZ MORALES Médico Internista Neumólogo. Docente  
Asociado Universidad Nacional de Colombia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
BOGOTA D.C.  
2013

**TITULO****PROTOCOLO DE INVESTIGACION:**

Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria (Fundación Hospital San Carlos Bogotá DC) en los servicios de consulta externa y hospitalización

**TITLE****RESEARCH PROTOCOL:**

Prevalence of latent tuberculosis in patients with diabetes mellitus in a hospital (Hospital Fundación San Carlos Bogota DC) in outpatient and ward services

**RESUMEN**

Según los datos existentes en la literatura, los pacientes con diabetes mellitus constituyen un grupo con mayores tasas de infección tuberculosa (respecto la población general) incluyendo el estado latente, con un mayor riesgo de progresión a enfermedad activa tuberculosa. Existe evidencia epidemiológica suficiente que ilustra preocupación en el mundo sobre el aumento visto y esperado en los próximos años en la carga de morbilidad por diabetes mellitus, cuyo impacto en el comportamiento epidemiológico de la tuberculosis conlleva mayor incidencia de casos, así como peores desenlaces tras el tratamiento –incluyendo mortalidad y recaídas-, influenciados estos por el tiempo de evolución del trastorno metabólico y el mal control glicémico entre otros.

Los exiguos datos existentes en nuestro país permiten contemplar escenarios adversos para esta asociación diabetes mellitus- tuberculosis, al tratarse de una región con alta carga de enfermedad tuberculosa, donde las dinámicas de desarrollo económico, poblacional y social han traído consigo un cambio en el patrón epidemiológico de morbilidad de la población misma, que pasa a ser determinada por patologías crónicas (como la diabetes) en vez de patologías agudas. Bajo las directrices establecidas por las estrategias de trabajo colaborativo divulgadas por la OMS para cuidado y control de diabetes mellitus-tuberculosis, se propone un protocolo para la tamización de la tuberculosis latente en pacientes diabéticos en una institución hospitalaria en Bogotá DC

**ABSTRACT**

According to existing data in the literature, patients with diabetes mellitus are a group with higher rates of tuberculosis infection (respect for the general population), including the latency, with a higher risk of progression to active disease. There is sufficient epidemiological evidence showing global concern about the increase seen and expected in the coming years on the burden of diabetes mellitus, whose impact on the epidemiological behavior of tuberculosis involves higher incidence and worse outcomes after treatment -including mortality and

relapse-, influenced by the time evolution of metabolic disorder and poor glycemic control among others.

The scanty data in our country allow to contemplate adverse scenarios this diabetes mellitus-tuberculosis association, being a region with a high burden of tuberculosis, where the dynamics of economic, social and population have brought a change in the epidemiological pattern morbidity of the population itself, which happens to be determined by chronic diseases (such as diabetes) rather than acute conditions. Under the guidelines established by the collaborative strategies reported by WHO for care and control of diabetes mellitus-tuberculosis, we propose a protocol for screening for latent tuberculosis infection in diabetic patients in a hospital in Bogotá DC

### **DESCRIPTORES**

Tuberculosis latente, Diabetes mellitus, prevalencia, prueba cutánea de tuberculina

### **KEYWORDS**

Latent Tuberculosis, Diabetes mellitus, prevalence, tuberculin skin test

## CONTENIDO

1.TITULO .....	6
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	7
3. JUSTIFICACION .....	8
4. MARCO TEORICO .....	9
5. OBJETIVOS .....	21
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	21
5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	21
6. METODOLOGIA .....	22
7. PRESUPUESTO .....	24
8.ANEXOS. ....	25
9.BIBLIOGRAFIA .....	33

## **1. TITULO**

PROTOCOLO DE INVESTIGACION:

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS EN UNA INSTITUCIÓN HOSPITALARIA (FUNDACION HOSPITAL SAN CARLOS BOGOTA DC) EN LOS SERVICIOS DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACIÓN

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿CUAL ES LA PREVALENCIA DEL ESTADO DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS EN LOS SERVICIOS DE CONSULTA EXTERNA Y HOSPITALIZACION DE MEDICINA INTERNA DE LA CLINICA HOSPITAL SAN CARLOS?

### **HIPOTESIS**

Según los datos existentes en la literatura, los pacientes con diabetes mellitus constituyen un grupo con mayores tasas de infección tuberculosa (respecto la población general) incluyendo el estado latente, con un mayor riesgo de progresión a enfermedad activa tuberculosa. Existe una creciente preocupación en el mundo sobre el aumento visto y esperado en los próximos años en la carga de enfermedad por diabetes mellitus, con impacto inmediato en el comportamiento epidemiológico de la tuberculosis.

Se espera encontrar una alta prevalencia de tuberculosis latente en diabéticos; y conocer este dato de prevalencia del estado latente en pacientes diabéticos en nuestro medio puede llevar al diseño posterior de nuevas estrategias de búsqueda y tratamiento de la tuberculosis de acuerdo a lo sugerido por la Organización Mundial de la Salud

### 3. JUSTIFICACION

La asociación entre la diabetes y la tuberculosis se erige como una nueva preocupación en la comunidad médica y para la salud pública mundial, representando la convergencia de enfermedades transmisibles con no comunicables, con una alta carga de enfermedad y posiblemente también de mortalidad parcialmente cuantificada especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro. La epidemia actual de diabetes puede conducir a la reaparición de la tuberculosis en regiones endémicas, con graves consecuencias para el control de la tuberculosis y debe convertirse en una prioridad utilizar este conocimiento para iniciar una acción focalizada y coordinada.

Estos hechos han llevado a la OMS a formular un marco de trabajo colaborativo para guiar políticas de acción que busquen en el mediano y largo plazo minimizar la carga de enfermedad dual por TB y DM, y por el otro estimular la investigación sobre eficacia y costo-efectividad de tales esfuerzos.

Con lo anterior en mente, en un medio como el nuestro que adolece de falta de datos se propone un estudio para describir el porcentaje de TB latente en un grupo de pacientes diabéticos de los servicios de consulta externa y hospitalización en una institución hospitalaria de Bogotá DC. Además se intentarán describir factores adicionales como mal control glicémico, tiempo de evolución del trastorno metabólico desde el diagnóstico y el grado de compromiso renal y su relación con el estado latente de infección tuberculosa.

## 4. MARCO TEORICO

### Tuberculosis Y Tuberculosis Latente

En nuestro planeta donde la población establecida se encuentra alrededor de los 7 mil millones de habitantes, con grandes diferencias interhemisféricas según se hable de etnia, capacidad adquisitiva, estilos de vida, estado socio-económico o carga de enfermedad; la tuberculosis (TB) cobra gran importancia dada su presencia en las distintas partes del globo

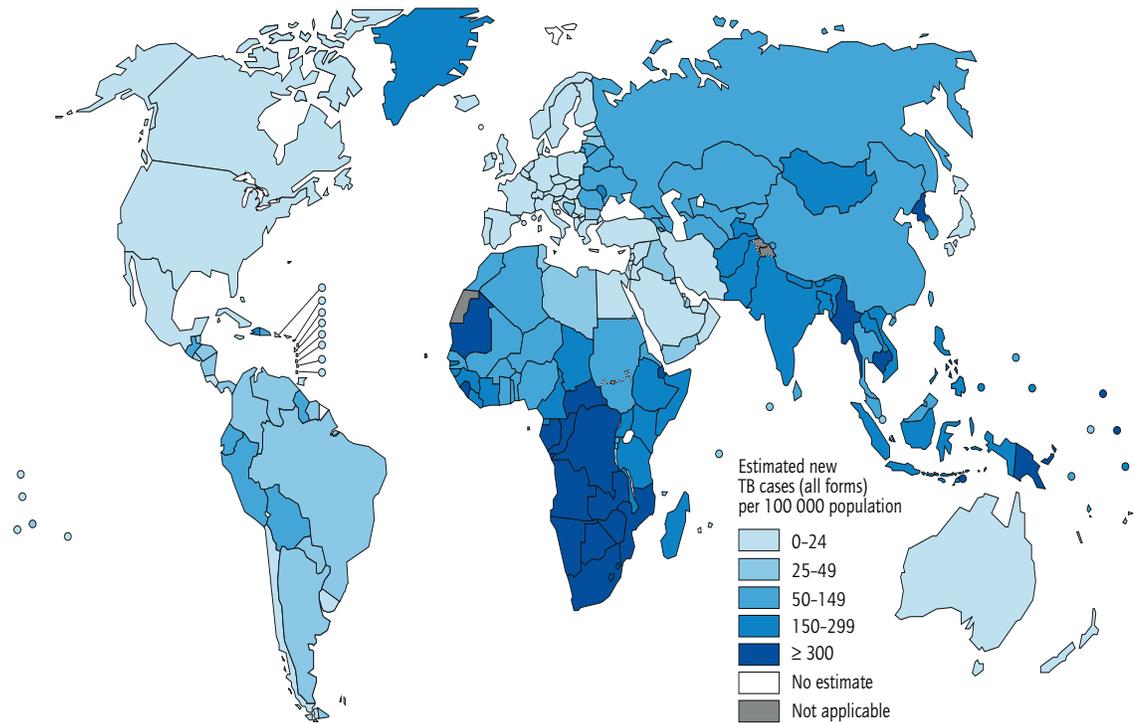
Según los últimos datos epidemiológicos disponibles (OMS 2012) se estima que un tercio de la población mundial (cerca de 2mil millones de personas) se encuentra infectados por el bacilo tuberculoso, con cerca de 8.8 millones de casos nuevos de enfermedad activa en el mundo cada año, y una mortalidad cercana a 3500 personas/día -1.4 millones de muertes por año- (1).

Ese tercio de la población mundial arriba nombrado conforma un espectro de la enfermedad tuberculosa conocida como Tuberculosis latente -definida como el estado persistente de respuesta específica de las células T a la micobacteria en ausencia de evidencia clínica de enfermedad tuberculosa activa- que según condiciones tan variadas como el estado nutricional, el hacinamiento, el desarrollo de enfermedades intercurrentes; factores todos estos que inciden en la competencia inmunológica, tendrán un riesgo estimado del 5 a 10 % durante su vida de progresar a TB activa. Con el advenimiento de la pandemia de VIH, se considera que este grupo de pacientes tiene un riesgo estimado del 5 al 15%/año, con un riesgo total de por vida 10 veces superior al de la población general (50%) para la progresión de un estadio latente a un estado de infección activa. Una de las consecuencias más graves, con extensión a la población no-VIH radica en la aparición de resistencia, con el registro de cerca de nuevos 500000 casos de Tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) (surrogado de TB intratable). (2)

A grandes rasgos la presentación de la TB en la población general varía según se de en forma activa con TB extrapulmonar o pulmonar bacilífera, o si se presenta en forma de TB latente.

Según el medio geográfico al cual estemos haciendo referencia, se verá la diferente importancia y carga por enfermedad de cada una de ellas, y así mismo se determina la mejor estrategia de erradicación. Por ejemplo, para países del continente africano, con altas tasas de coinfección VIH-TB, con tasas de incidencia mayores a 300 nuevos casos/100000 habitantes, la búsqueda y tratamiento de pacientes bacilíferos es primordial ya que se erigen en la fuente de enfermedad, con los conceptos añadidos de contagiosidad y transmisibilidad (2).

En cambio, para países escandinavos o Australia, con tasas de incidencia menores a 10 casos/100000 habitantes, la fuente de enfermedad tuberculosa en ellos está representada por la TB latente en grupos de personas donde según sus comorbilidades y otros factores, están a riesgo de desarrollar enfermedad activa, constituyéndose en fuente de enfermedad (2)



**Figura 1.** Tomado de Reporte global para la Tuberculosis OMS 2012. (1)

Para la nación colombiana, los datos de la OMS actualizados para el año 2011, la incidencia estimada de 34 casos/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 43 casos/100.000 habitantes/año (**ver Anexo 1.**) la convierten en una región con incidencia baja-moderada de TB, con la consecuente necesidad de entender que la meta trazada para la eliminación de esta enfermedad, viene determinada por la aplicación de las dos estrategias: la primera que es la búsqueda y tratamiento de los casos de TB pulmonar bacilífera, y la segunda la determinación de grupos a riesgo de contraer infección y grupos con riesgo de progresión a TB activa, que deban ser llevados a estrategia de tratamiento (la antes llamada quimioprolifaxis) (3)

Centrándonos en TB latente, los estudios en los últimos 10 años han logrado determinar las categorías clínicas y grupos de riesgo que deben ser evaluados, tales como: pacientes con VIH/SIDA, trasplantados, enfermedad renal crónica con requerimiento de terapia de reemplazo renal, inmunosupresión medicamentosa

definida por aquel paciente con ingesta de prednisona mayor a 15/mg al día por 30 días o su equivalente, receptores de tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), silicosis, diabetes mellitus entre otros. **Ver tabla 1**

**TABLA 1.**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Riesgo estimado para TB respecto un individuo sin el factor de riesgo</b>
<b>ALTO RIESGO</b> –evaluar y tratar para TB latente recomendado en todas las edades-	
SIDA	110-170
VIH	50-110
Trasplante (por terapia inmunosupresora)	20-74
Silicosis	30
Enfermedad renal crónica en hemodiálisis	10-25
Carcinoma de cabeza y cuello	16
Infección tuberculosa reciente (<2 años)	15
Rx de tórax anormal –con enfermedad fibronodular en lóbulos superiores típica de infección tuberculosa curada-	6-19
Inhibidores de TNF- $\alpha$	1.7-9
<b>MODERADO RIESGO</b> –evaluar y tratar para TB latente recomendado en <65 años-	
Tratamiento con glucocorticoides	4.9
Diabetes mellitus (todos los tipos)	2-3.6
Edad joven al momento de infección (<4 años)	2.2-5
<b>RIESGO LEVEMENTE INCREMENTADO</b> –evaluar y tratar para TB latente recomendado en <50 años-	
Bajo peso (<90% del peso corporal ideal, en gral IMC <20)	2-3
Fumador (1 paq/día)	2-3
Rx de tórax anormal -granuloma-	2
<b>BAJO RIESGO</b> –evaluar y tratar para TB latente recomendado en <35 años-	
Infectado, sin factor de riesgo conocido, con Rx de tórax normal	1
<b>MUY BAJO RIESGO</b> –no tratar-	
Fenómeno booster, sin factor de riesgo conocido, con Rx de tórax normal	0.5

Tomado de Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association. Canadian Tuberculosis Standards. Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association, Ottawa, 2007 (7)

En este grupo de pacientes, la infección latente está determinada por las interacciones bacilo-huésped, donde el primero evade la respuesta bactericida a través de mecanismos como evitar la unión de los fagosomas –en los que fue endocitado- con los lisosomas de los macrófagos reclutados, la inhibición en la producción de metabolitos intermediarios del nitrógeno incluyendo el óxido nítrico (NO) y el sabotaje a la señalización vía complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II; asegurando a la vez estancia prolongada en el cuerpo humano mediante un estado metabólicamente inactivo. Mientras, el cuerpo humano monta toda su respuesta inmunológica: celular –la principal- innata y adquirida, humoral y por último el desarrollo de granulomas buscando impedir la diseminación del bacilo, sin lograr su eliminación. Estas interrelaciones se incluyen en un modelo dinámico recientemente propuesto que se caracteriza por los pasos de infección-control del crecimiento-reinfección en forma cíclica (4,5)

### **Diabetes y Tuberculosis**

Las dinámicas de salud-enfermedad poblacionales influenciadas básicamente por el desarrollo económico local, regional y global involucran el concepto de transición epidemiológica, entendiendo ésta cuando la carga de enfermedad en un grupo de individuos dado deja de representarse por patologías agudas, a menudo infecciosas y transmisibles, y empieza a estar determinada por la aparición de enfermedades crónicas, en general no infecciosas ni transmisibles. (12, 15). En este escenario, junto con la enfermedad cardiovascular y el cáncer emerge la diabetes mellitus (DM) como la próxima pandemia global (23)

En Colombia los datos existentes para DM tipo 1 incluyen un estudio realizado en 1990 en Bogotá DC, encontrando una incidencia de 3.8 casos/100.000 niños menores de 15 años/año (IC 95%: 2,9-4,9) siendo esta cifra 3 veces menor a la reportada en España y 10 veces menor que lo reportado en Finlandia. Para la DM tipo 2, según datos de la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia en el año 2009 fue de 4,8% para individuos situados en edades entre los 20 y 79 años, siendo del 5,2% (4 - 8%) cuando se ajustaba por edad. En individuos mayores de 30 años, la prevalencia estimada de DM tipo 2 fue de 7,4% en hombres y de 8,7% en mujeres (10)

De acuerdo a un análisis global que involucró 199 países y 2.7 millones de personas, el número de adultos con DM se incrementó alarmantemente de 153 millones en 1980 a 347 millones en el 2008 (11). Se ha predicho que este número se elevará a 472 millones de personas para el año 2030, con cerca del 80% de los diabéticos en países de ingresos bajos y medios, reflejando la adopción de un estilo de vida occidental de comida no saludable y sedentarismo, consecuencias indirectas de procesos como la industrialización y urbanización. (**ver figura 2**)

Desde hace tiempo se ha descrito la asociación existente entre tuberculosis y diabetes. Por ej, trabajos antiguos de Yugimahamuni, un siddhar indio, describen los síntomas de los pacientes con "...meganoikal (trastornos urinarios), que progresan desde la obesidad hasta la impotencia, sed y glucosuria, y en última instancia, a la inconsciencia o la tuberculosis..." (13). En la actualidad hay una serie de revisiones y estudios que han documentado la asociación existente entre DM y TB, entendiéndola mas allá de una relación casual, donde el efecto de la diabetes en el desarrollo y severidad de la TB, mas las complejas inter-relaciones entre nutrición, obesidad, diabetes y TB presentan provocativos aspectos a tener en cuenta desde la salud pública y la medicina clínica (13)

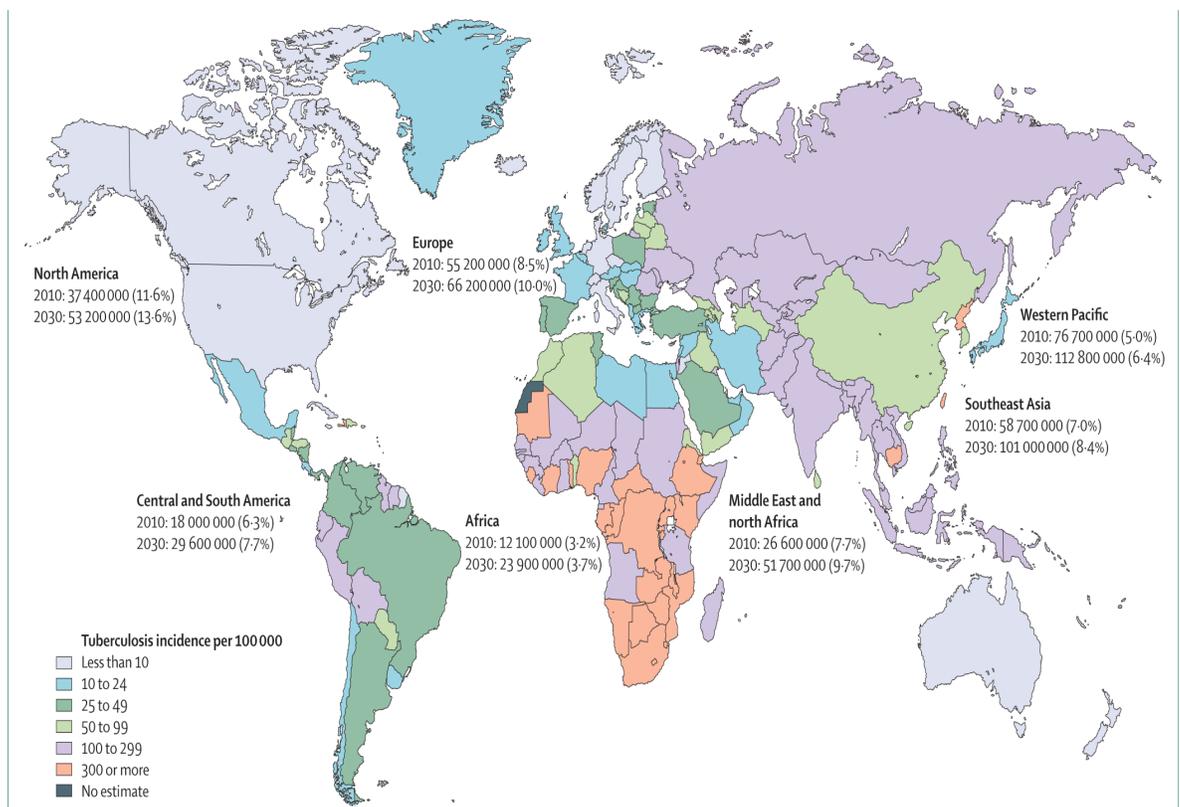


Figura 2. Proyección al año 2030 de los casos de prevalencia de diabetes e incidencia mundial de tuberculosis. Tomado de Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9 (12): 737-746 (13)

Se ha observado que la incidencia de tuberculosis pulmonar en pacientes diabéticos es mayor a la esperada para la población general independiente del nicho epidemiológico en que el paciente se encuentre. Varios estudios de casos-controles y estudios longitudinales de cohortes han demostrado riesgos relativos

entre 2.44 a 8.33 de desarrollar TB en pacientes diabéticos (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

En Corea del Sur, en 1995 Kim y cols. realizaron un estudio longitudinal de 3 años de seguimiento, en 800000 servidores públicos civiles encontrando una razón de riesgo de 3.47 de tuberculosis entre pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos (1061 casos TB en 8015 personas con DM vs 306 casos de TB en 806698 no diabéticos) (14). En el estado de Veracruz, México, Ponce de León y cols. determinaron el impacto de la DM en las tasas de TB en una región en la que ambas enfermedades son prevalentes, (con comportamiento epidemiológico similar a lo descrito para nuestro país). Se realizó un estudio de cohorte basado en una población de 581 pacientes con TB pulmonar (captados de 1995 al 2003) quienes fueron sometidos a evaluación clínica y micobacteriológica (incluyendo aislamiento, identificación, test de susceptibilidad, genotipificación en base a IS6110 y “spoligotyping”) y se vincularon a la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA2000 ) que determinó la prevalencia de diabetes en la región. Encontraron tasas de tuberculosis de 209.5 casos/100000 hab/año en DM vs 30,7 /100.000/año, con un incremento de 6.8 veces (95% IC 5.7 a 8.2,  $p < 0,0001$ ) en pacientes con diabetes. La genotipificación y disponibilidad de “huella digital” en los casos de TB permitió además documentar que el mayor número de casos en los pacientes diabéticos obedecía tanto a transmisión reciente del bacilo, como la reactivación de un estado latente. (16)

En una revisión sistemática de 13 estudios reportados (12) se logra determinar en los pacientes diabéticos un riesgo aproximado de 3 veces de desarrollar TB comparado con aquellos sin diabetes. Se encontró que este riesgo era mayor en el grupo de edad comprendido entre los 20 y 65 años respecto los mayores de 65 años, revistiendo este hallazgo gran importancia al evidenciar mayor compromiso en la población económicamente activa, siendo al parecer explicado por la severidad y el no control de la diabetes en estos pacientes. Por último es de destacar lo observado en estos estudios a nivel de regiones, donde la asociación de TB y DM se ve en mayor grado en las poblaciones hispana y asiática (con mayores tasas de enfermedad tuberculosa) cuando se compara con la población norteamericana o europea. Por ejemplo, para población hispana se estima en 2.69 el riesgo relativo (RR) de desarrollar TB en pacientes con DM respecto la población no hispana con un RR 1.23 (12, 18). En el estadio latente son pocos los datos existentes, sin embargo, en 1995 en España se realizó un estudio transversal en 163 pacientes diabéticos por medio de la aplicación de prueba cutánea de tuberculina, encontrando una prevalencia del 42.2% (23)

Si existe la asociación entre diabetes y TB, se plantea la pregunta de si la severidad del trastorno metabólico condiciona el riesgo de presentación de la infección tuberculosa. Dos estudios han comparado la incidencia de TB activa entre diabetes mellitus insulino-requiriente y la no insulino-requiriente. En una cohorte de 1529 pacientes diabéticos en Chile, seguidos prospectivamente de

1959 a 1982, la probabilidad actuarial a 10 años de desarrollar TB fue del 24% en los pacientes con DM insulino-requiriente y del 4.8% en DM no insulino-requiriente (19). En Tanzania se realizó un estudio prospectivo con seguimientos de 1 a 7 años en población diabética, encontrando que el 9% de los pacientes insulino-requirientes y 2.7% de los no insulino-requirientes desarrollaron TB pulmonar (20). Leung y cols. en Hong Kong tomaron una cohorte de 42116 personas mayores de 65 años, con 4690 pacientes diabéticos con datos de hemoglobina glicosilada disponible (HbA1c), encontrando en aquellos con HbA1c mayor al 7% un HR (hazard ratio) de 3.11 (95% IC 1.63-5.92) para TB activa comparado a los pacientes con HbA1c menor al 7%, sugiriendo todos estos hallazgos que el pobre control glicémico en diabetes conlleva a mayor riesgo de TB (22)

En ese orden de ideas, también se ha visto que la diabetes parece tener un impacto en varios desenlaces claves en el tratamiento de la tuberculosis. Un estudio prospectivo en Indonesia examinó los cultivos de esputo en pacientes con TB pulmonar al completar 6 meses de tratamiento antimicrobiano. Se encontraron cultivos aún positivos tras 6 meses de tratamiento en 22.2% de los pacientes diabéticos mientras permanecían positivos en 6% de los pacientes no diabéticos (21).

Baker y cols. realizaron una revisión sistemática de estudios, artículos y reportes desde 1980 hasta diciembre de 2010 evaluando la conversión de los resultados de cultivo de esputo tras 2 a 3 meses de tratamiento antituberculoso, la mortalidad durante el tratamiento y las recaídas tras el término del tratamiento exitoso. Nueve estudios analizaron la positividad del cultivo tras 2 a 3 meses de tratamiento, con seis de ellos reportando riesgos relativos mayores a 2, aunque los resultados del efecto global eran heterogéneos, con RR entre 0.79 a 3.25. En todos los estudios -excepto uno- reportaron retardo en la conversión del cultivo de esputo en cualquier momento del tratamiento. En los 23 estudios que evaluaban riesgo de muerte durante el tratamiento antituberculoso, se encontró un riesgo relativo de 1.89 (IC 95%, 1,52-2,36) en pacientes diabéticos, que al ser ajustado por edad y otros factores de confusión (en 4 de los 23 estudios) se obtuvo un efecto estimado por la diabetes de 4.95 (IC del 95%: 2,69-9,10). Cinco estudios evaluaron el riesgo de recaída tras terminar un tratamiento exitoso antituberculoso, encontrando un riesgo relativo para diabéticos de 3.89 (IC del 95% 2,43-6,23). (24). De acuerdo a lo determinado en el estudio de Ponce de León, la razón de la recaída se puede explicar tanto por reinfección como por reactivación de un estado latente (16). No hay evidencia de que la diabetes aumente el riesgo de recurrencia causada por cepas resistentes a los fármacos.

Las razones para estos resultados adversos no son claras. La diabetes puede estar asociada con una disminución de las concentraciones de rifampicina, lo que puede resultar de interacciones farmacológicas entre los medicamentos antituberculosos y fármacos hipoglucemiantes orales. La DM también puede ser

un factor de riesgo de toxicidad hepática de los fármacos anti-TB. Por lo tanto, unas concentraciones séricas de fármacos antituberculosos más bajas sumado a una mayor toxicidad hepática puede conducir a una mayor recurrencia de la enfermedad y al aumento en las tasas de mortalidad, respectivamente.

Esta evidencia acumulada sugiere que debería aumentarse la atención prestada al tratamiento de la tuberculosis en las personas con diabetes, que pueden incluir pruebas de tamización y diagnóstico de diabetes, buscando mejorar el control glicémico con mayor monitoreo clínico y terapéutico. Sin embargo, no hay pruebas de los ensayos clínicos que evalúan la efectividad y el costo-efectividad de dichas intervenciones (29)

Uno de los puntos álgidos en la relación DM-TB es la plausibilidad biológica que explique su relación (ya que no causalidad). A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) --donde el número de linfocitos T-CD4 refleja en forma casi directa el grado de viremia de los pacientes, y su cuantificación tiene directa relación con el riesgo de infecciones oportunistas donde la TB tiene lugar preeminente, llegando a explicar esta coinfección TB-VIH el resurgimiento de TB en el mundo que se vive actualmente— en los pacientes con diabetes no se ha logrado determinar un único mecanismo inmunológico que explique su mayor vulnerabilidad a la infección tuberculosa, y que por ende logre traducirse en una meta terapéutica (como por ejemplo LT-CD4 mayores a 200 cel/mcL o según recientes datos mayores a 350 para evitar infecciones oportunistas en pacientes VIH (+)) (30). Se ha visto por modelos animales menores niveles de interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e interleukina 12 (IL-12) en ratones con infección temprana con TB, evidenciando una inicial respuesta inmune adaptativa Th-1 comprometida, vital para el control de este tipo de infecciones. Evidencia experimental adicional encontró correlación negativa entre los niveles de INF- $\gamma$  y el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (12). Además es conocida la diabetes como enfermedad inmunosupresora al afectar los procesos de quimiotaxis, fagocitosis, activación y presentación de antígenos por parte de los macrófagos. La contribución adicional de la genética, epigenética, factores nutricionales y deficiencias vitamínicas para incrementar el riesgo de TB en DM está por ser determinado (13)

Intentar intensificar la detección de la TB entre las personas con diabetes conocida podría potencialmente mejorar la detección temprana de casos de TB, pero este es un enfoque que rara vez ha sido probado en las condiciones programáticas. El número necesario a tamizar para detectar un caso de TB varía con la prevalencia de la TB subyacente. En ambientes donde la prevalencia de la tuberculosis es menor de 25/100000 personas, se requieren al menos 1000 personas con diabetes para tamizar, mientras que en los regiones con mayor carga de TB el número necesario a tamizar es considerablemente menor. Por ejemplo, en la

India, se requeriría tamizar 90 a 350 diabéticos para detectar uno o más casos de TB. (25, 29). Las implicaciones de estos últimos resultados son cruciales en nuestro medio, y si entendemos a Colombia como una región con incidencia baja-moderada de TB -sin dejar de lado el mas que probable subregistro de casos-, estos datos son atractivos y llaman al diseño de estudios locales a fin de reproducir resultados que ameriten estrategias que -como la tamización de TB entre los diabéticos- tendrían impacto en la salud pública.

Previamente se ilustraron aspectos epidemiológicos y tendencias mundiales en el comportamiento de la diabetes mellitus, con un impacto secundario en el control de la enfermedad tuberculosa. Los datos aportados por Ponce de León junto con el análisis estadístico de los mismos les permitió concluir que el impacto de los casos de TB atribuidos a la DM (25%) son mayores a los casos secundarios a la infección por VIH (2%) (16). Estos datos han llevado a la preocupación por los organismos de control acerca de la similitud de la carga de enfermedad tuberculosa representada por la diabetes cuando se le compara con la representada por VIH/SIDA. Aunque a nivel individual el riesgo de desarrollar TB es considerablemente menor para personas con diabetes mellitus que para personas con VIH, el mas grande y rápidamente creciente grupo de diabéticos hace que la fracción atribuible de TB global y poblacionalmente sea similar entre las dos enfermedades. Este último hecho enciende las alarmas en el sentido de no cometer los mismos errores que se dieron en el manejo global de la coinfección VIH-TB. La respuesta cuando esta asociación emergió en los 80s fue lenta y no coordinada, y hoy en día tenemos 60 millones de infectados, con cerca de 25 millones de muertes con un tercio de los casos concentrados en 10 países de continente africano. (26)

En cuanto a tratamiento preventivo de la TB (ahora llamado tratamiento para TB latente) existe evidencia limitada de sólo dos ensayos conducidos en Alemania en los 50s y en Rusia en los 60s respectivamente, con uso de isoniazida encontrando reducción en el riesgo 1º y 2º de TB en personas con diabetes. Sin embargo, los estudios no fueron aleatorizados y por ende el verdadero beneficio y los riesgos del tratamiento para TB latente en las personas con diabetes siguen siendo desconocidos (27, 28)

Este cuerpo creciente de evidencia médica en la asociación DM-TB ha llevado a la OMS a desarrollar un marco de trabajo colaborativo (no pudiendo ser calificado como guías ante la escasez de evidencia fuerte de acuerdo a los canones establecidos) para guiar políticas de acción que busquen en el mediano y largo plazo minimizar la carga de enfermedad dual por TB y DM, y estimular la investigación sobre eficacia y costo-efectividad de tales esfuerzos colaborativos (29) **Ver Anexo 2**

## **Prueba cutánea de tuberculina**

Recordando lo descrito anteriormente sobre inmunopatogenia de la latencia y evasión del *m. Tuberculosis*, se entiende que los métodos clásicos (Baciloscopias y cultivo de esputo) sean incapaces de llevar al diagnóstico de infección en esta condición. Toman acá importancia métodos diagnósticos que determinan la presencia del bacilo en forma indirecta midiendo el grado de respuesta inmunológica en el supuesto de su presencia como la prueba cutánea de tuberculina (PCT) (4, 5, 6, 8)

Cuando se habla de los test diagnósticos para TB latente, la prueba ideal debería reunir características tales como: alta sensibilidad en poblaciones de riesgo, alta especificidad en presencia de vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guerin) y/o alta frecuencia de micobacterias no-tuberculosas en el ambiente, reproducible y criterios de positividad objetivos, económica y fácil de administrar (8)

La prueba mas conocida, mas barata y de mayor disponibilidad es la PCT. La PCT fue diseñada en 1786 por Robert Koch como búsqueda inicial de una vacuna para tuberculosis, sin lograr su cometido. Sin embargo, con el pasar de los años se logró determinar la utilidad de la PCT al determinar su capacidad de detectar y medir la respuesta de hipersensibilidad retardada (tipo IV de Arthus) a antígenos tuberculosos.

La PCT contempla un “cocktail” de 200 proteínas del *M.tuberculosis*, que se inocula intradérmico 0.1 mL (5U/2U/10U), interpretando la extensión de la induración 48 a 72 horas por parte de un personal entrenado. A continuación, según el grupo de riesgo que se este evaluando, se determinará la conducta, básicamente la necesidad y beneficio de tratamiento antituberculoso para TB latente, según los esquemas propuestos y aceptados en la actualidad (6)

**Tabla 2.** Interpretación positiva del test de tuberculina, según grupos de riesgo establecidos

>5 mm	>10 mm	>15 mm
<b>Infección por VIH</b>	Provenientes de regiones de alta prevalencia sin otro factor de riesgo	Sin factores de riesgo
<b>Contactos recientes de tuberculosos bacilíferos</b>	Trabajadores del área de la salud	
<b>Rx de tórax con hallazgos compatibles con TB antigua-curada</b>	Población carcelaria/adictos a sustancias psicoactivas IV	
<b>Ingesta de esteroides mas de 15 mg/día por mas de 30 días o equivalente. Uso de inmunosupresores</b>	Enfermedad renal crónica terminal	
	Diabetes mellitus	
	Carcinoma de cabeza y cuello	
	Gastrectomizados	
	Silicosis	
	Leucemias/linfomas	
	Desnutrición definida IMC menor a 20	

Tomado de American Thoracic Society. *Diagnostic standard(s) and classification of tuberculosis in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395

En la prueba cutánea de tuberculina, los principales inconvenientes se ven básicamente por los falsos positivos (+), dados por el antecedente de vacunación por BCG, y la reacción cruzada a otras micobacterias ambientales no tuberculosas. De la misma manera se describen falsos negativos (-) en las siguientes situaciones: anergia, infección reciente por TB, infecciones virales tales como la varicela o el sarampión, uso de inmunosupresores; y debe tenerse en cuenta la presentación del fenómeno *booster*. (8)

Entonces se hace necesario enfatizar que para la interpretación exacta de la PCT se requiere considerar 3 dimensiones: el tamaño de la reacción cutánea, el valor predictivo positivo de la prueba (VPP) y el riesgo en cada paciente de presentar la infección tuberculosa. Menzies y cols. en el 2008 diseñan un algoritmo web que incorpora factores de riesgo epidemiológicos, médicos y radiográficos para la

interpretación de una PCT (+) en el adulto, construido a partir de los datos existentes sobre la prevalencia de TB latente en diversas poblaciones, la probabilidad de falsos positivos (+) de la PCT (vacunación BCG o por infecciones por micobacterias no tuberculosas -MNT-) y el riesgo de TB activa según los diversos factores de riesgo médicos y radiográficos. Los autores concluyen que los mayores determinantes del riesgo de enfermedad activa tuberculosa son: la presencia de factores de riesgo médicos o radiográficos en mayor medida que el tamaño de la reacción cutánea. (31). **Ver anexo 3 y [www.tstin3d.com](http://www.tstin3d.com)**

Usando este algoritmo web se pueden diseñar distintos e hipotéticos escenarios **(Ver anexo 4)**. Para el caso del estudio diseñamos 6 escenarios distintos, con datos de procedencia en Colombia, con dato desconocido para vacunación BCG, en 3 grupos etáreos, a un valor de Tuberculina de 13 mm, con factor de riesgo compartido por diabetes. Se muestran los resultados para valor predictivo positivo (+) de la prueba, riesgo anual de desarrollar TB activa, riesgo acumulado de TB a los 80 años, riesgo de hepatotoxicidad por isoniazida en caso de ser tratado para TB latente y riesgo de hospitalización por esta última causa (tal como los ofrece la herramienta web). Para efectos del ejemplo podemos evidenciar como el riesgo anual calculado de enfermedad activa es mayor que el de la población general (cuyo riesgo sería la incidencia de TB en Colombia), con tasas mayores en los grupos de edad más jóvenes, así como en los que reúnen mas de un factor de riesgo. Este tipo de instrumentos son un esfuerzo epidemiológico que puede ayudar en la toma de decisiones a la hora de determinar indicar o no tratamiento con isoniazida en un paciente dado, teniendo en cuenta los datos y las características requeridas para la aplicación del algoritmo web.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la asociación en un estudio transversal de Tuberculosis Latente en un grupo de pacientes con diabetes mellitus en el servicio de Medicina Interna de una institución hospitalaria de Bogotá DC

### 5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características demográficas de la muestra recolectada: edad, género, tiempo de evolución del trastorno metabólico desde el diagnóstico, comorbilidades
- Determinar factores adicionales como mal control glicémico, el tiempo de evolución del trastorno metabólico desde el diagnóstico y el grado de compromiso renal y su relación con el estado latente de infección tuberculosa.

## **6. METODOLOGIA**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio transversal para determinar prevalencia

Las variables continuas se expresaran con la media y su desviación estándar. Las variables discretas se expresaran en porcentajes

### **UNIVERSO**

Población mayor de 18 años con diabetes mellitus

### **POBLACION**

Población mayor de 18 años con diabetes mellitus que asista a la fundación hospital San Carlos en los servicios de Hospitalización-sala general y Consulta Externa

### **MUESTRA**

Población mayor de 18 años con diabetes mellitus que asista a la fundación hospital San Carlos (FHSC) a los servicios de Hospitalización-sala general y Consulta Externa que cumpla con todos los siguientes:

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Diagnóstico previo de diabetes mellitus según los criterios diagnósticos actuales ADA 2010 o usuario de tratamiento antidiabético oral y/o insulina

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Criterios en la historia (cumpliendo definición clínica de sintomático respiratorio A MENOS QUE tenga reporte de baciloscopias y cultivo de esputo negativos), examen físico y radiografía de tórax compatible(s) con enfermedad activa
- Contacto reciente de paciente con tuberculosis activa
- Infección por VIH
- Usuario de trasplante de órgano
- Dosis de prednisona de 15 mg/día >1 mes o su equivalente, u otro inmunosupresor
- Uso de Inhibidores de TNF- $\alpha$
- Cambios fibróticos en la radiografía de tórax compatibles con previa tuberculosis -curada-
- Silicosis
- Enfermedad renal crónica en hemodiálisis
- Carcinoma de cabeza y cuello
- Embarazo

## TAMANO DE LA MUESTRA

De acuerdo a los datos facilitados por el departamento de epidemiología de la FHSC, en el año 2012 ingresaron a la institución 254 pacientes con diagnóstico registrado principal de diabetes mellitus. Según los datos de Bermejo et al (23), la prevalencia de prueba de tuberculina (+) en diabéticos fue del 42.2%

Por el programa epidat 3.1 se hizo el cálculo de la muestra mínima con una precisión baja para lograr una estimación de una proporción poblacional así:

Tamaño poblacional: 254  
Proporción esperada: 42,000%  
Nivel de confianza: 95,0%  
Efecto de diseño: 1,0

Precisión (%)	Tamaño de muestra
10,000	69
90,000	2

En inicio la muestra mínima de recolección de pacientes se estima en 69 pacientes

## INTERVENCIÓN

Verificados los criterios de elegibilidad (incluyendo la confirmación de la realización de radiografía de tórax en los previos 6 meses, verificando lectura negativa para hallazgos sugestivos de tuberculosis en curso o curada), se realizará aplicación de tuberculina PPD 5U, según la técnica de Mantoux, previo consentimiento informado escrito (**Ver anexo 5**), Intradérmica, en la cara ventral de antebrazo, en la unión del tercio medio y superior del mismo, en cantidad de 0.1 mL PPD 5U, con lectura a las 72 horas por personal entrenado de acuerdo a lo establecido. Se considerará positiva la prueba con induración  $\geq$  a 10 mm.

En inicio se programará aplicación de tuberculina los días Lunes, Martes y Viernes, para su lectura y entrega de resultados los días Jueves, Viernes y Lunes respectivamente

## 7. PRESUPUESTO

### RECURSOS HUMANOS

Auxiliar de investigación

(5 horas/día por 4 días a la semana. Inicialmente 3 meses) \$1.500.000

### RECURSOS FISICOS

Tuberculina PPD 0.1 ml/5U. Vial por 50 unidades \$2.500.000

Precio tuberculina unidad \$50.000

Precio tuberculina 70 unidades \$3.500.000

Jeringas, alcohol, algodón \$100.000

PAPELERIA \$30.000

FOTOCOPIAS \$30.000

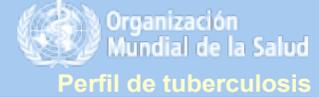
TRANSPORTE \$600.000

**TOTAL \$8.260.000**

## 8. ANEXOS.

### Anexo 1. Estadística 2012 OMS. Tuberculosis en Colombia

#### Colombia



**Población 2011** **47 million**

Estimaciones de la carga de TB * 2011	Número (miles)	Tasa (por 100 000 habitantes)
Mortalidad (no incluye VIH+TB)	0.88 (0.79–0.97)	1.9 (1.7–2.1)
Prevalencia (incluye VIH+TB)	20 (9.4–35)	43 (20–74)
Incidencia (incluye VIH+TB)	16 (13–19)	34 (28–40)
Incidencia (VIH+TB)	3.1 (2.5–3.7)	6.6 (5.4–7.9)
Detección de casos, todas las formas (%)	73 (61–88)	

#### Notificaciones de casos de TB 2011

Casos nuevos	(%)	Casos de retratamiento	(%)
Baciloscopia positiva	6 512 (58)	Recaldas	381 (45)
Baciloscopia negativa	1 287 (12)	Tratamiento tras fracaso	75 (9)
Baciloscopia desconocida/ no efectuada	1 068 (10)	Tratamiento tras abandono	386 (46)
Extrapulmonares	2 275 (20)	Otros	0 (0)
Otros	0 (0)		
<b>Total casos nuevos</b>	<b>11 142</b>	<b>Total retratamientos</b>	<b>842</b>

Otros (antecedentes desconocidos)

0	
<b>Total casos nuevos y recaídas</b>	<b>11 523</b>
<b>Total casos notificados</b>	<b>11 984</b>

Casos nuevos	Baciloscopia positiva	Baciloscopia negativa/ desconocida/ no efectuada	Extrapulmonares
Proporción H:M	1.7	1.4	1.6
Edad < 15	203	302	128

#### Laboratorios

2011	
Baciloscopia (por 100 000 habitantes)	7.8
Cultivo (por 5 millones de habitantes)	133.8
Pruebas de sensibilidad a drogas (por 5 millones de habitantes)	0.5
¿Están disponibles las pruebas de sensibilidad a drogas de segunda línea?	Sí, dentro del país
¿Hay un laboratorio nacional de referencia?	Sí

#### Tasa de éxito de tratamiento 2010 (%)

Casos nuevos baciloscopia positiva y/o cultivo positivo	79	¿Se utiliza rifampicina para pacientes nuevos durante todo el tratamiento?	Sí
Casos nuevos baciloscopia negativa/extrapulmonar	66		
Retratamiento	17		

#### TB/VIH 2011

	Número	(%)
Pacientes de TB con estatus de VIH conocido	6 579	(55)
Pacientes TB/VIH	1 292	(20)
Pacientes TB/VIH en tratamiento preventivo con co-trimoxazol		
Pacientes TB/VIH que reciben TARV	469	(36)
Personas con VIH examinadas para TB		
Personas VIH positivas con TPI		

#### Estimaciones de la carga de TB-MDR 2011\*

	Nuevos	Retratamiento
% de los casos de TB con TB-MDR	1.5 (0.84–2.4)	7.2 (5.2–9.7)
Casos de MDR-TB entre los casos notificados de TB pulmonar	130 (75–210)	61 (44–81)

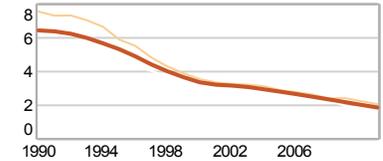
#### Casos notificados de TB-MDR 2011

	Nuevos	Retratamiento	Total
Casos con pruebas para TB-MDR	2 620 (37%)	568 (67%)	3 281
Casos de TB-MDR confirmados por laboratorio	62	41	108
Pacientes que iniciaron tratamiento para TB-MDR			108

#### Financiación del control de la tuberculosis

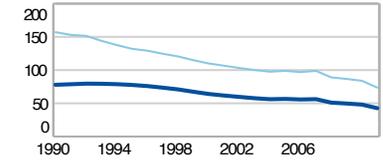
	2012	2013
Presupuesto total (Millones de dólares americanos)	11	12
Fondos disponibles (Millones de dólares americanos)	8.5	9.2
% del presupuesto financiado	77	79
% fondos disponibles de fuentes nacionales	79	74
% fondos disponibles del Fondo Mundial	21	26

(Tasa por 100 000 habitantes por año)



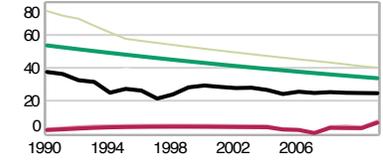
■ Mortalidad (no incluye VIH+TB)

(Tasa por 100 000 habitantes)



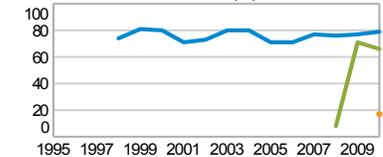
■ Prevalencia

(Tasa por 100 000 habitantes por año)



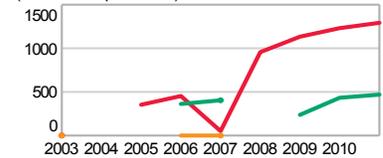
■ Notificaciones ■ Incidencia  
■ Incidencia (VIH+TB)

Tasa de éxito de tratamiento (%)



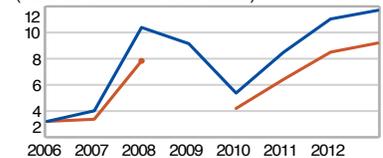
■ Casos nuevos baciloscopia positiva y/o cultivo positivo  
■ Casos nuevos baciloscopia negativa/extrapulmonar  
■ Retratamiento

(Número de pacientes)



■ Pacientes TB/VIH en TPC  
■ Pacientes TB/VIH en TARV

(Millones de dólares americanos)



■ Presupuesto total ■ Fondos disponibles

## **Anexo 2. Actividades colaborativas recomendadas.**

### **Marco de trabajo colaborativo para el cuidado y control de la tuberculosis y diabetes**

<b><i>A. Establecer los mecanismos de colaboración</i></b>
<b>A.1. Establecer los medios de coordinación de actividades de diabetes y tuberculosis</b>
<b>A.2. Llevar a cabo vigilancia de la prevalencia de tuberculosis entre las personas con diabetes en contextos de carga media y alta de TB</b>
<b>A.3. Llevar a cabo la vigilancia de la prevalencia de la diabetes en los pacientes con TB en todos los países</b>
<b>A.4. Monitorizar y evaluar las actividades colaborativas entre diabetes y TB</b>
<b><i>B. Detectar y manejar la tuberculosis en pacientes con diabetes</i></b>
<b>B.1. Intensificar la detección de la tuberculosis entre las personas con diabetes</b>
<b>B.2. Asegurar el control de la infección por tuberculosis en establecimientos de salud donde se maneja diabetes</b>
<b>B.3. Asegurar tratamiento y manejo de alta calidad para TB en las personas con diabetes</b>
<b><i>C. Detectar y controlar la diabetes en los pacientes con TB</i></b>
<b>C.1. Tamizar pacientes tuberculosos para diabetes</b>
<b>C.2. Asegurar el manejo de alta calidad de la diabetes entre los pacientes con tuberculosis</b>

*Tomado de World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Provisional collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva, Switzerland: WHO, 2011 (27)*

### Anexo 3

Fascíimil Pagina de Internet [www.tstin3d.com](http://www.tstin3d.com). Herramienta para interpretación de prueba cutánea de tuberculina (31)

#### The Online TST/IGRA Interpreter

Version 3.0



The following tool estimates the risk of active tuberculosis for an individual with a tuberculin skin test reaction of  $\geq 5$ mm, based on his/her clinical profile. It is intended for adults tested with standard tuberculin (5 TU PPDS, or 2 TU RT-23) and/or a commercial Interferon Gamma release assay (IGRA). For more details about the algorithm used, go to the [About](#) page. The current version of the algorithm contains modifications of the original version, which was detailed in a paper by [Menzies, et al. \(2008\)](#). For further information see [references](#), or contact [dick.menzies@mqoll.ca](mailto:dick.menzies@mqoll.ca).

**Results**

Once you have completed the form, click on "Submit" and your results will show up in this space.

For inquiries, and suggestions please contact [dick.menzies@mqoll.ca](mailto:dick.menzies@mqoll.ca).

Please select the best response for each field:

---

TST Size:  IGRA Result:

---

Age:  Age at immigration (if person immigrated to a low TB incidence country):

---

Country of birth:

---

BCG status:   
For more info, visit: [BCG World Atlas](#).

---

Recent contact with active TB:

---

Please select all the conditions that currently apply to the patient:  
(If none of these conditions apply, please leave boxes unchecked)

<input type="checkbox"/> AIDS	<input type="checkbox"/> Abnormal chest x-ray: granuloma
<input type="checkbox"/> Abnormal chest x-ray: fibronodular disease	<input type="checkbox"/> Carcinoma of head and neck
<input type="checkbox"/> Chronic renal failure requiring hemodialysis	<input type="checkbox"/> Cigarette smoker(>1 pack/day)
<input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus (all types)	<input type="checkbox"/> HIV infection
<input type="checkbox"/> Recent TB infection (TST conversion $\leq$ 2 years ago)	<input type="checkbox"/> Transplantation (requiring immune-suppressant therapy)
<input type="checkbox"/> Sarcoidosis	<input type="checkbox"/> Treatment with glucocorticoids
<input type="checkbox"/> Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha inhibitors(e.g. infliximab/Etanercept)	<input checked="" type="checkbox"/> Underweight (< 90 per cent ideal body weight or a body mass index (BMI) $\leq$ 20)
<input type="checkbox"/> Young age when infected (0-4 years)	

**Anexo 4. Casos hipotéticos de aplicación de algoritmo web**

**Procedencia Colombia, con dato desconocido de vacunación BCG, en 3 grupos etáreos, a un valor de Tuberculina de 13 mm, con factor de riesgo compartido por diabetes.**

Resultados para Valor predictivo positivo (+) de la prueba, riesgo anual de desarrollar TB activa, riesgo acumulado de TB a los 80 años, riesgo de hepatotoxicidad por isoniazida en caso de ser tratado para TB latente y riesgo de hospitalización por esta última causa

<b>Colombia Diabetes PPD 13 mm . H</b>	<b>45 años</b>	<b>45 años, fumador, ERCT</b>	<b>60 años</b>	<b>60 años, fumador, ERCT</b>	<b>80 años</b>	<b>80 años, fumador, ERCT</b>
VPP(+)	88.9%	88.9%	91.23%	91.23%	92.96%	92.96%
Riesgo anual TB activa	0.25%	2.03%	0.26%	2.08%	0.26%	2.12%
Riesgo acumulado de TB activa a 80 años	8.71 %	70.95%	5.11 %	41.6%	0.26 %	2.12%
INH riesgo de hepatitis	1.2%	1.2%	2.3%	2.3%	5%	5%
Hospitalización por hepatitis	0.2%	0.2%	0.6%	0.6%	2.4%	2.4%

Basado en Menzies D., Gardiner G., Farhat M., et al. **Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12 (5): 498-505 (31)

## Anexo 5. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No: \_\_\_\_\_

1. Fecha: \_\_\_\_\_

2. Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

3. C.C. \_\_\_\_\_

4. Edad \_\_\_\_\_

5. Sexo: (Masculino). \_\_\_\_\_ (Femenino). \_\_\_\_\_

6. Antecedentes: HTA \_\_\_\_\_ Enfermedad coronaria \_\_\_\_\_ Tabaquismo \_\_\_\_\_

Dislipidemia \_\_\_\_\_

7. Tipo de diabetes:

Tipo1 \_\_\_\_\_ Tipo 2 \_\_\_\_\_ Otro? \_\_\_\_\_ Cuál \_\_\_\_\_

8. Tiempo de evolución de diabetes desde el diagnóstico:

>15 años \_\_\_\_\_ 10 -15 años \_\_\_\_\_ 5 a 10 años \_\_\_\_\_ <Menor de 5 años

9. Ultimo valor de Hemoglobina glicosilada (últimos 3 meses) \_\_\_\_\_

10. Datos de Hemoglobina glicosilada en el último año (consigne los últimos 3 datos)

\_\_\_\_\_

11. Ultimo valor de creatinina sérica (últimos 3 meses) \_\_\_\_\_

12. Datos de Creatinina sérica en el último año (consigne los últimos 3 datos)

\_\_\_\_\_

13. Medicamentos para el control de la diabetes:

1. Sulfonilurea \_\_\_\_\_ 2. Metformina \_\_\_\_\_ 3. Inhibidores DPP4 \_\_\_\_\_

4. Análogos GLP-1. \_\_\_\_\_ 5. Hipoglicemiantes orales + insulina \_\_\_\_\_

6. Solo Insulina \_\_\_\_\_

14. Cantidad total de insulina aplicada el un día (dosis vigente) \_\_\_\_\_

15. Peso (kg) \_\_\_\_\_

16. Talla (m) \_\_\_\_\_

17. Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_

18. Perímetro abdominal (cm) \_\_\_\_\_

19. Niveles de 25 OH vitamina D. \_\_\_\_\_

Estudio de investigación Universidad Nacional/FHSC. Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria (Fundación Hospital San Carlos Bogotá DC) en los servicios de consulta externa y hospitalización

Investigador principal: Helman Enrique Benavides Tamayo MD. Tel 3138899846

## Anexo 6.

### Consentimiento informado para la aplicación de la prueba cutánea de tuberculina



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**NOMBRE DEL PACIENTE:** \_\_\_\_\_  
**CEDULA:** \_\_\_\_\_

**Título del estudio:** Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria (Fundación Hospital San Carlos Bogotá DC) en los servicios de consulta externa y hospitalización

**Investigador Principal:** Helman Enrique Benavides Tamayo. Residente Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia.

**Introducción:** Esta hoja de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador encargado o a cualquier personal del estudio para que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente. Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación con la Universidad Nacional de Colombia. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que tenga para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

**Finalidad:** Se busca determinar el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus que tiene prueba cutánea de tuberculina positiva como reflejo de infección tuberculosa latente.

**Procedimientos:** Se tomarán datos consignados en su historia clínica para realizar análisis posterior de los mismos. La información aportada es totalmente confidencial a los investigadores del estudio. Se realizará la prueba cutánea de tuberculina, la cual consiste en la aplicación intradérmica de un extracto proteico de productos derivados del bacilo *Mycobacterium Tuberculosis*, NO es infectante, el objetivo es determinar su respuesta inmune a la prueba, la cual se mide por medio de la induración que desarrollará en las siguientes 72 horas, y será realizada por personal entrenado previa autorización firmada

**Riesgos:** La aplicación de la prueba a nivel INTRADERMICO pueda en raros casos causar dolor e infección. Muy probablemente desarrollará eritema (enrojecimiento) e induración, SIN QUE ESTO SIGNIFIQUE INFECCION o

ALERGIA. En estos hallazgos se basa la prueba para su lectura y por eso es de gran importancia que usted regrese para la lectura de la prueba el día que le sea asignada la cita

**Beneficios:** Se le realizará una prueba que a usted por ser diabético debería hacerse complementariamente, pero la falta de disponibilidad de esta en el medio impide que se aplique sistemáticamente. Según los resultados y su interpretación se indicará la necesidad de ampliar estudios e incluso dar tratamiento. Los resultados deben ser llevados a su médico para su valoración y manejo

**Costos:** No hay ningún costo adicional por la prueba ni por las valoraciones adicionales que realicen los médicos que participan en el estudio.

**Incentivos:** Usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio, su participación es voluntaria. El no aceptar participar, no afectará en nada su atención normal en la institución.

Yo \_\_\_\_\_ identificado con el documento N° \_\_\_\_\_ en calidad de \_\_\_\_\_ notifico que he sido informado(a) con claridad acerca de las condiciones del estudio propuesto por los investigadores y, por lo tanto, acepto libremente que se use la información recopilada en la encuesta y los resultados de las pruebas realizadas por los responsables del proyecto con los fines destinados para la investigación.

TESTIGO	INVESTIGADOR
Nombre:	Nombre:
Firma:	Firma:
Cédula:	Cédula:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_

Estudio de investigación Universidad Nacional/FHSC. Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria (Fundación Hospital San Carlos Bogotá DC) en los servicios de consulta externa y hospitalización  
Investigador principal: Helman Enrique Benavides Tamayo MD. Tel 3138899846

**Anexo 7 Entrega de resultados de prueba cutánea de tuberculina para el paciente**



**NOMBRE DEL PACIENTE:** \_\_\_\_\_

**Nº DE IDENTIFICACION:** \_\_\_\_\_

**# DE LOTE DE TUBERCULINA APLICADO:** \_\_\_\_\_

**FECHA DE APLICACIÓN DE TUBERCULINA:** \_\_\_/\_\_\_/201

**FECHA DE LECTURA DE TUBERCULINA:** \_\_\_/\_\_\_/201

**Medición de la induración a 72 horas:** \_\_\_\_\_ mm

**Interpretación\***

- Valor predictivo positivo de la prueba: \_\_\_\_\_
- Riesgo anual de desarrollar tuberculosis activa: \_\_\_\_\_
- Riesgo acumulado de Tuberculosis a los 80 años: \_\_\_\_\_
- Riesgo de hepatotoxicidad por isoniazida en caso de ser tratado para tuberculosis latente \_\_\_\_\_
- Riesgo de hospitalización por isoniazida en caso de ser tratado para tuberculosis latente \_\_\_\_\_

*\*Menzies D., Gardiner G., Farhat M., et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12 (5): 498-505. [www.tstin3d.com](http://www.tstin3d.com)*

Estudio de investigación Universidad Nacional/FHSC. Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria (Fundacion Hospital San Carlos Bogota DC) en los servicios de consulta externa y hospitalización  
Investigador principal: Helman Enrique Benavides Tamayo MD. Tel 31388998

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. **Global Tuberculosis Control 2012**. WHO. Geneva
2. Lawn S.D., Zumla A.I., **Tuberculosis**. Lancet 2011; 378: 57–72
3. **Plan Estratégico. Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015**. Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB
4. Gupta, A., et al., **Mycobacterium tuberculosis: Immune evasion, latency and reactivation**. Immunobiology (2011), doi:10.1016/j.imbio.2011.07.008
5. Suhail Ahmad et al. **New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection**. Ahmad Respiratory Research 2010, 11:169
6. Horsburgh et al. **Latent Tuberculosis Infection in the United States**. N Engl J Med 2011;364:1441-8.
7. Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association. Canadian Tuberculosis Standards. Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association, Ottawa, 2007
8. Whalen, C. **Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection** JAMA June 8, 2005. Vol 293, No. 22
9. Wang L., Turner M.O., Elwood R.K., Schulzer M., FitzGerald J.M. **A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements**. Thorax 2002; 57: 804-809
10. Uricoechea H. **Epidemiología de la Diabetes Mellitus**. Fascículo 4. Asociación Colombiana de Endocrinología. 2010
11. Danaei G, Finucane M M, Lu Y, et al. **National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants**. Lancet 2011; 378: 31-40
12. Jeon CY, Murray MB. **Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies**. PLoS Med 2008; 5 (7): e52
13. Dooley Kelly E, Chaisson Richard E. **Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics**. Lancet Infect Dis 2009; 9 (12): 737-746
14. Kim S. J., Hong Y.P., Lew J., Yang S.C., Lee E.G. **Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics**. Tubercle and Lung Disease 1995; 76: 529-533
15. Qayyum A., Shafiq M., Farogh Azfar. **Prevalence of pulmonary tuberculosis among diabetics**. Biomedica Vol 20. (Jul-Dec, 2004)
16. Ponce-De-León A, García-García ML, García-Sancho MC, et al. **Tuberculosis and diabetes in southern Mexico**. Diabetes Care 2004; 27: 1584–1590.
17. Dyck RF, Klomp H, Marciniuk DD, et al. **The relationship between diabetes and tuberculosis in Saskatchewan: comparison of registered**

- Indians and other Saskatchewan people.** Can J Public Health 2007;98:55–59.
18. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch C A. **The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics.** Am J Public Health 1997; 87: 574-579
  19. Olmos P, Donoso J, Rojas N, et al. **Tuberculosis and diabetes mellitus: a longitudinal-retrospective study in a teaching hospital.** Rev Med Chil 1989;117:979–83
  20. Swai AB, McLarty DG, Mugusi F. **Tuberculosis in diabetic patients in Tanzania.** Trop Doct 1990;20:147–50.
  21. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, et al. **The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis.** Clin Infect Dis 2007; 45: 428-435
  22. Leung C C, Lam T H, Chan W M, et al. **Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study.** Am J Epidemiol 2008; 167: 1486-1494
  23. Bermejo M, Gil S, Velasco M, Prado A, Garcia C, Guijarro M. **Tuberculin test in diabetic patients in a health center.** Aten Primaria 1995;16:154–57
  24. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, et al. **The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review.** BMC Med 2011; 9: 81
  25. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, et al. **Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review.** Tropical Medicine and International Health 2010; volume 15 (11): 1300–1314
  26. Harries A.D., Lin Y., Satyanarayana S., Lönnroth K., Li L., et al. **The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learnig lessons from HIV-associated tuberculosis.** Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15 (11): 1436-1444
  27. Pfaffenberg R, Jahler H. **Isoniazid and recurrence of tuberculosis in diabetics.** Zeitschrift fur Tuberkulose 1958; 111: 167-173
  28. Lesnichii A V, Karpina L Z. **Experience with the chemoprophylaxis of pulmonary tuberculosis in diabetes mellitus patients.** Problemy Tuberkuleza 1969; 47: 1-3
  29. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. **Provisional collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes.** Geneva, Switzerland: WHO, 2011
  30. World Health Organization. **Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach (2010 revision).** Geneva, Switzerland: WHO, 2010
  31. Menzies D.,Gardiner G., Farhat M., et al. **Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results.** Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12 (5): 498-505