

## The susceptibility of diabetic patients to tuberculosis: an immunological perspective

### La susceptibilidad de los pacientes diabéticos frente a la tuberculosis, un enfoque desde la perspectiva inmunológica

**Autores:**

Paredes-Aguirre, Wendy Valeria  
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
Interna de Medicina  
Ambato-Ecuador



[wparedes5499@uta.edu.ec](mailto:wparedes5499@uta.edu.ec)



<https://orcid.org/0009-0003-6117-1022>

Echeverria-Valencia, Gabriela Fernanda  
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
Docente/Tutor  
Ambato-Ecuador



[gecheverria@uta.edu.ec](mailto:gecheverria@uta.edu.ec)



<https://orcid.org/0000-0003-3742-7254>

Fechas de recepción: 14-MAY-2024 aceptación: 14-JUN-2024 publicación: 15-JUN-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigiar.com/>



## Resumen

**Introducción:** la interacción entre la diabetes y la tuberculosis representa un tema de creciente interés médico y de salud pública. Ambas condiciones, persistentes y significativas a nivel global, impactan a millones de individuos. La diabetes mellitus, caracterizada por la hiperglucemia crónica debido a la insuficiente producción de insulina o a la resistencia a esta hormona, ha experimentado un aumento en su prevalencia. Por otro lado, la tuberculosis, causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), sigue siendo una de las principales causas infecciosas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

**Objetivo:** señalar la susceptibilidad de los pacientes diabéticos frente a la tuberculosis, desde una perspectiva inmunológica.

**Metodología:** utilizada incluyó una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando bases de datos de alto impacto como PubMed, Google Scholar, y otras fuentes relevantes en el campo.

**Resultados:** los pacientes diabéticos muestran una respuesta inmunológica alterada caracterizada por una función comprometida de los macrófagos y células T, y una reducción en la producción de péptidos antimicrobianos. Estos factores contribuyen a una mayor carga bacteriana y a un entorno propicio para la proliferación de *Mycobacterium tuberculosis*.

**Conclusiones:** La diabetes mellitus intensifica la susceptibilidad a la tuberculosis a través de múltiples disfunciones inmunológicas. Es esencial integrar el manejo de la glucemia y la vigilancia inmunológica en el tratamiento de pacientes diabéticos con tuberculosis para mejorar los resultados clínicos y disminuir la incidencia de la enfermedad.

**Palabras claves:** Diabetes; tuberculosis; inmunodeficiencia; *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb); hiperglucemia



## Abstract

**Introduction:** The interaction between diabetes and tuberculosis represents a topic of growing medical and public health interest. Both conditions, persistent and significant globally, impact millions of individuals. Diabetes mellitus, characterized by chronic hyperglycemia due to insufficient insulin production or resistance to this hormone, has seen an increase in prevalence. On the other hand, tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), remains one of the leading infectious causes of morbidity and mortality worldwide.

**Objective:** To highlight the susceptibility of diabetic patients to tuberculosis from an immunological perspective.

**Methodology:** The approach included a comprehensive literature review using high-impact databases such as PubMed, Google Scholar, and other relevant sources in the field.

**Results:** Diabetic patients exhibit an altered immune response characterized by compromised macrophage and T-cell function, and a reduction in the production of antimicrobial peptides. These factors contribute to a higher bacterial load and a favorable environment for the proliferation of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Conclusions:** Diabetes mellitus intensifies susceptibility to tuberculosis through multiple immunological dysfunctions. It is essential to integrate glycemic management and immunological surveillance in the treatment of diabetic patients with tuberculosis to improve clinical outcomes and reduce the incidence of the disease.

**Keywords:** Diabetes; tuberculosis; immunodeficiency; *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb); hyperglycemia



## Introducción

La diabetes mellitus y la tuberculosis (TB) son condiciones de salud persistentes y significativas que impactan a millones de individuos a nivel global. La diabetes, caracterizada por la hiperglucemia crónica a causa de la disminución de la hormona reguladora de insulina o a la resistencia a esta, ha experimentado un aumento constante en su prevalencia en las últimas décadas. Por otro lado, la enfermedad infecciosa provocada por una bacteria llamada *Micobacterium tuberculosis* (Mtb), es una infección bacteriana que ha coexistido con la humanidad a lo largo de la historia y en la actualidad. La interacción entre estas dos enfermedades se ha convertido en un área de interés creciente en la investigación médica y la salud pública (Barreno, 2023).

La interrelación entre la diabetes y la tuberculosis es bidireccional y compleja. Por un lado, los individuos con diabetes tienen una mayor predisposición de contraer una infección activa por Mtb, lo que se traduce en una mayor susceptibilidad para desarrollar esta patología. Por otro lado, la presencia de tuberculosis activa puede tener un impacto negativo en regular el nivel de glucemia de las personas con diabetes, lo que complica aún más la gestión de ambas enfermedades (Ayelign et al., 2019; Ahmed et al., 2017).

Esta relación plantea cuestiones fundamentales que requieren una comprensión más profunda, particularmente desde una perspectiva inmunológica (Antonio-Arques et al., 2021). El conocimiento de estos mecanismos inmunológicos subyacentes es esencial para el diseño de medidas preventivas y terapéuticas efectivas, así como para abordar la creciente preocupación de salud pública que representa la coexistencia de la diabetes y la tuberculosis. Conforme la prevalencia de la diabetes sigue en aumento a nivel mundial, es crucial comprender cómo esta enfermedad influye en la respuesta inmunitaria ante la tuberculosis. Esto es fundamental para mitigar el impacto global de ambas enfermedades y mejorar el bienestar de los individuos afectados. Esta revisión examinará los avances actuales en la comprensión de la vulnerabilidad de las personas con diabetes a la tuberculosis desde una perspectiva inmunológica, y destacará las implicaciones clínicas y terapéuticas de esta asociación compleja (Antonio-Arques et al., 2021).

## Material y métodos

En el estudio, se analizó la susceptibilidad de pacientes diabéticos frente a la tuberculosis desde una perspectiva inmunológica. Empleando palabras clave relevantes como "Diabetes Mellitus", "Tuberculosis", "Susceptibilidad inmunológica", "Interacción TB-diabetes", entre otras, se desarrolló una revisión bibliográfica de la literatura en importantes bases de datos y plataformas científicas indexadas, como PubMed, Scopus, Web of Science, y Google Scholar. Se enfocó la búsqueda en publicaciones de los últimos cinco años para asegurar la



actualidad y relevancia de la información, seleccionando aquellos estudios que proporcionaran evidencias empíricas sobre cómo la diabetes altera la respuesta inmunitaria frente a la infección por Mtb. Los criterios de inclusión contemplaron artículos que describieran tanto estudios observacionales como experimentales centrados en la inmunopatología y la co-morbilidad de ambas enfermedades, excluyendo revisiones generales, estudios con datos obsoletos o no pertinentes directamente al enfoque inmunológico de la interacción entre la tuberculosis y la diabetes. Esta meticulosa selección de estudios permitió compilar y analizar la información más significativa para entender los desafíos que enfrentan los pacientes diabéticos en relación con el aumento de riesgo de desarrollar tuberculosis y la necesidad de enfoques terapéuticos ajustados a esta doble carga patológica.

## Resultados

### Diabetes y Tuberculosis

La coexistencia de la diabetes mellitus y la tuberculosis plantea una creciente inquietud en el campo de la salud global. Ambas enfermedades representan un importante desafío para la salud pública y, cuando se presentan de manera frecuente, su impacto se vuelve aún más complejo. En este contexto, esta revisión se enfoca en analizar la vulnerabilidad de las personas con diabetes frente a la tuberculosis desde una perspectiva inmunológica (Barreno, 2023).

La diabetes mellitus (DM), una condición metabólica crónica no transmisible, se caracteriza por la hiperglucemia debido a la insuficiente producción de insulina pancreática o a la resistencia periférica a la insulina. La resistencia a la insulina es un elemento crucial en el desarrollo y progresión de la DM tipo 2, marcada por una reducida sensibilidad de los tejidos corporales a la insulina, resultando en hiperglicemia. Esta resistencia no solo deteriora el control glucémico, sino que también juega un papel significativo en la patogénesis de complicaciones como enfermedades cardiovasculares, nefropatía y neuropatía asociadas con la diabetes. Además, la resistencia a la insulina puede aumentar la susceptibilidad a infecciones, incluida la tuberculosis, al comprometer la función inmunológica y promover un ambiente proinflamatorio (Houeiss, Luce, & Boitard, 2022).

Esta condición puede desencadenar problemas de salud graves, como trastornos cardíacos, daño a los nervios, complicaciones renales y oculares. La diabetes se presenta en varios tipos, siendo la diabetes tipo 1 generalmente desarrollada en la infancia y causada por la falta en la producción de insulina, mientras que la de tipo 2 generalmente se presenta en personas adultas y se caracteriza por la falta de respuesta adecuada a la insulina y la incapacidad del cuerpo para producir suficiente cantidad de esta hormona (Banday, Sameer, & Nissar, 2020). La diabetes tipo 1 se distingue por ser una patología autoinmune en la cual el sistema inmunológico dirige su ataque hacia las células beta pancreáticas, encargadas de la producción de insulina. Este proceso conduce a la incapacidad del organismo para sintetizar



esta hormona crucial, resultando en niveles elevados de glucosa en la sangre (Banday et al., 2020). Por otro lado, la DM tipo 2 se asocia estrechamente con la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas. Inicialmente, las células corporales muestran una respuesta inadecuada a la insulina, lo que resulta en un aumento de su producción. Con el tiempo, estas células beta pueden volverse agotadas, reduciendo así la síntesis de insulina. Además, factores genéticos y de estilo de vida desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes tipo 2 en individuos con predisposición genética (Banday et al., 2020).

Por otra parte, la TB es una patología contagiosa provocada por la bacteria alcohol ácido resistente denominada Mtb; que tiene su principal manifestación en los pulmones, aunque puede afectar a otras áreas del organismo y causar infección en otras localizaciones (Natarajan, Beena, & Devnikar, 2020). La TB se transmite mediante la inhalación de gotas que contienen el agente infeccioso, expulsadas al ambiente cuando un individuo infectado tose, estornuda o habla. En algunos casos, el sistema inmunológico no puede eliminar por completo las bacterias y la infección entra en una fase de latencia. Durante esta etapa, la persona infectada no experimenta signos o síntomas clínicos de la enfermedad y no es contagiosa. Sin embargo, las bacterias permanecen en el organismo, a menudo en una forma inactiva (Du et al., 2021).

Existen diferentes formas de tuberculosis, como la tuberculosis latente, donde el paciente está infectado, pero no muestra síntomas activos y la tuberculosis activa, donde los síntomas están presentes y la enfermedad es contagiosa. La fisiopatología de la tuberculosis comienza con la inhalación de partículas que contienen Mtb en los pulmones. Los macrófagos alveolares ingieren estos bacilos, generando una respuesta inflamatoria local y formando tubérculos característicos. Parte de los macrófagos infectados migran a las glándulas linfáticas cercanas, y habitualmente, el sistema inmunológico controla la replicación bacteriana y forma granulomas, donde los bacilos permanecen latentes. Sin embargo, en algunos individuos, la infección puede reactivarse en el futuro, manifestándose como enfermedad activa (Loxton, 2019).

La tos persistente, la fiebre, la reducción de peso y la fatiga son síntomas frecuentes de la tuberculosis (Guerrero, Rodríguez, & Valladares, 2021). En casos graves o no tratados, la TB puede ser potencialmente mortal (Degner et al., 2018). Los medicamentos de la tuberculosis conllevan el uso de antibióticos durante un período prolongado para eliminar las bacterias y evitar que la patología se extienda (Ahmed, Omer, & Osman, 2017).

La diabetes y tuberculosis representan un doble reto para la salud global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2021, un estimado de 1.6 millones de individuos fallecieron debido a la tuberculosis y ocupa el puesto número trece en la lista de causas de mortalidad, siendo la segunda enfermedad infecciosa más mortífera tras la COVID-19. Por otro lado, la International Diabetes Federation (IDF) afirma la diabetes ha adquirido carácter epidémico a nivel global, afectando aproximadamente a uno de cada diez adultos de



entre 20 y 79 años, lo que se traduce en una población de 537 millones de personas, y, alarmantemente, la mitad de los adultos con diabetes no ha sido diagnosticada, lo que suma un total de 240 millones de individuos (MSP, 2022.; IDF, 2021).

En el Ecuador, la diabetes mellitus ha sido descrita como la tercera causa de mortalidad general, con 5,564 fallecimientos en el 2021 (MSP, 2022). De acuerdo con los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) de Ecuador, en el año 2019, la diabetes mellitus se ubicó en la segunda posición en términos de causas de mortalidad en el país, con un número total de 4,890 fallecimientos, distribuidas en 2,575 mujeres y 2,590 hombres (Domonguez, Delgado, & Parrales, 2022). Además, fueron registrados 6,094 casos de tuberculosis, con una tasa de incidencia de 34.53 por cada 100,000 habitantes, sin embargo, al comparar estos datos con los casos estimados, se evidencia una brecha de 906 casos entre las cifras estimadas y las notificadas (INEC, 2019).

Se ha observado que los individuos que padecen diabetes presentan una probabilidad de desarrollar tuberculosis que es hasta tres veces mayor que aquellos sin diabetes (Ayelign et al., 2019). Además, la coinfección diabetes-tuberculosis presenta un riesgo significativamente mayor de resultados adversos, como tratamientos menos exitosos y tasas de mortalidad más altas (Antonio-Arques, Franch-Nadal, & Caylà, 2021). Estas cifras reflejan la urgente necesidad de abordar esta compleja interacción desde un punto de vista de salud colectiva y de investigación clínica, desarrollando estrategias de prevención y atención médica específicas para esta población vulnerable (Antonio-Arques et al., 2021).

Los datos históricos de estas enfermedades demuestran que tanto la diabetes como la tuberculosis no son condiciones recientes, y, de hecho, se han detectado conexiones epidemiológicas y clínicas durante décadas. A pesar de esto, siguen existiendo interrogantes fundamentales acerca de cómo la diabetes incide en el sistema inmunológico y, por ende, en la reacción del cuerpo al organismo, frente a la tuberculosis.

## **Epidemiología**

### **Diabetes y riesgo de Tuberculosis**

La diabetes mellitus (DM) Se distingue por hiperglucemia derivada de la insuficiencia de producción de insulina o resistencia a esta hormona. A nivel nacional, se ha observado un aumento significativo en los diagnósticos positivos de diabetes entre la población de 25 a 34 años (Abad Aguirre, n.d.). Guayaquil, Samborondón y Durán concentran aproximadamente el 54% de los nuevos casos de la enfermedad, siendo más prevalente en hombres (79%) que en mujeres (21%) (Abad Aguirre, 2023).

El tratamiento oportuno de la TB implica la administración gratuita y estandarizada de medicamentos, con una duración promedio de seis meses para casos sensibles y de seis a nueve meses para casos resistentes, con seguimiento ambulatorio para asegurar el cumplimiento terapéutico (Critchley, Carey, & Harris, 2018). La asociación bidireccional entre la diabetes y la tuberculosis es una preocupación emergente en salud pública. Los





estudios epidemiológicos han demostrado que los individuos con diabetes tienen un riesgo aumentado de desarrollar una infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* debido a la reducción de la inmunidad innata y adaptativa, facilitando tanto la infección inicial como su progresión (Ayelign et al., 2019).

Además, una infección activa de tuberculosis puede complicar el control glucémico en pacientes diabéticos, exacerbando la insensibilidad a la insulina e incrementando el nivel de glucemia, lo que representa un desafío adicional en la gestión de la diabetes (Ayelign et al., 2019; Houeiss, Luce, & Boitard, 2022).

### **Factores de riesgo**

#### **Inmunodeficiencia**

La susceptibilidad aumentada a infecciones en individuos con diabetes se atribuye a alteraciones sustanciales en su sistema inmunológico (Critchley, Carey, & Harris, 2018). La diabetes, como condición crónica, induce disfunciones en células inmunitarias cruciales, por ejemplo, entidades como los fagocitos y los linfocitos T, cuya función es esencial en la defensa contra la infección por MTB. Estas alteraciones incluyen no solo la disminución en la generación de moléculas señalizadoras proinflamatorias, como el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), sino también cambios en la actividad fagocítica y sobre la capacidad de presentación de antígenos (Du et al., 2021). La reducción en la respuesta de las células T, elemento clave del sistema inmunológico adaptativo, debilita la capacidad del cuerpo para orquestar una respuesta robusta ante la tuberculosis (Yaneth-Giovanetti et al., 2019). Por lo tanto, comprender la complejidad de la inmunodeficiencia asociada a la diabetes es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas específicas y mejorar la gestión clínica de estos pacientes, destacando la importancia de abordar tanto la diabetes como la susceptibilidad a infecciones de manera integral.

#### **Comorbilidades**

Además de la interacción entre la diabetes y la tuberculosis, las personas diabéticas también enfrentan una probabilidad mayor de desarrollar comorbilidades que pueden aumentar su susceptibilidad a la TB. Las patologías cardiovasculares y las patologías pulmonares crónicas son ejemplos comunes de estas comorbilidades. Estas condiciones debilitan el sistema respiratorio y, como resultado, aumentan el riesgo de infección y progresión de la tuberculosis en pacientes diabéticos. Por lo tanto, es crucial que los pacientes diabéticos sean conscientes de estos factores de riesgo adicionales y tomen medidas preventivas para proteger su salud pulmonar. Esto incluye mantener un control adecuado de la diabetes y recibir vacunas recomendadas para prevenir enfermedades respiratorias (Yaneth-Giovanetti et al., 2019).

### **Mecanismos inmunológicos de impacto hiperglucémico en pacientes diabéticos con tuberculosis**





La diabetes mellitus se incluye entre las enfermedades crónicas identificadas como factores de riesgo durante la transición de la infección latente por Mtb (LTBI) hacia una forma activa de tuberculosis. Este aumento de riesgo se atribuye a la implicación de diversos mecanismos inmunológicos (CDC, 2021).

### **Inmunidad Innata**

La inmunidad innata constituye la primera línea defensiva del sistema inmunológico, respondiendo de manera rápida a diversos patógenos sin especificidad hacia uno en particular. Implementa mecanismos como barreras físicas y químicas, tales como la piel y las mucosas, así como células fagocíticas, incluyendo macrófagos y neutrófilos, para reconocer y neutralizar invasores (World Health Organization [WHO], 2020). Al no requerir exposición previa a un patógeno específico, proporciona una respuesta rápida y eficiente en las etapas iniciales de la infección, siendo de vital importancia para contener amenazas emergentes antes de la activación de la respuesta inmunológica adaptativa. La inmunidad innata representa el primer escudo protector del organismo, ofreciendo una respuesta inmediata y no específica ante una amplia gama de agentes patógenos, asegurando así la integridad del sistema inmunológico en su conjunto (WHO, 2020). Por lo tanto, la inmunidad innata representa el primer escudo protector del organismo, ofreciendo una respuesta inmediata y no específica ante una amplia gama de agentes patógenos, asegurando así la integridad del sistema inmunológico en su conjunto.

**Monocitos y Macrófagos:** Los monocitos, producidos en la médula ósea, desempeñan un papel crucial en el sistema inmunológico al detectar señales de infección o inflamación y migrar hacia los tejidos afectados, donde se convierten en macrófagos. Estas células especializadas, de mayor tamaño, realizan fagocitosis, ingiriendo y destruyendo patógenos como bacterias y virus. Además, presentan fragmentos de antígenos en su superficie, activando otras células inmunitarias como linfocitos T y liberando citocinas para regular la respuesta inflamatoria y coordinar la actividad del sistema inmunológico. Tras eliminar los patógenos, los macrófagos ayudan a resolver la inflamación y la reparación tisular, siendo esenciales para mantener la homeostasis del organismo (CDC, 2021).

En el contexto de la tuberculosis asociada a diabetes (TB-DM), la disminución en la activación de los macrófagos alveolares aumenta la vulnerabilidad a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (WHO, 2020). Esta baja actividad inmunológica no solo indica un debilitamiento en la respuesta del sistema inmunológico, sino que también se ha asociado directamente con la gravedad de la enfermedad. La relación entre la diabetes y la capacidad de los monocitos y macrófagos para combatir la infección por Mtb destaca la necesidad de enfoques terapéuticos específicos para pacientes con TB-DM, lo que podría abrir nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias clínicas más efectivas en la gestión de esta doble carga de enfermedad (CDC, 2021).

**Células Dendríticas:** Estas células son responsables de procesar y presentar antígenos a las células T, desencadenando así respuesta inmunológica específica (WHO, 2020). Las células



dendríticas (CD) desempeñan un rol esencial en la reacción inmunológica, particularmente en la presentación de antígenos y la activación de las células T (CDC, 2021). Sin embargo, en individuos con tuberculosis asociada a diabetes (TB-DM), se evidencia una disminución notable en las frecuencias de dos subtipos importantes de células dendríticas: tanto las de origen mieloide como las plasmocitoides (WHO, 2020). La disminución de las células dendríticas mieloides y plasmocitoides en individuos TB-DM plantea implicaciones significativas para la eficacia del sistema inmunológico en la lucha contra la infección por Mtb.

En el contexto de la tuberculosis y la diabetes, la disminución en la cantidad de células dendríticas puede tener una influencia notable en la capacidad del sistema inmunológico para distinguir y combatir eficientemente la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Las células dendríticas cumplen un papel crucial en la presentación de antígenos, y una disminución en su función puede comprometer la estimulación de las células T, esenciales para orquestar una respuesta inmunitaria efectiva contra las bacterias patógenas. Además, la escasez de células dendríticas podría afectar la formación de granulomas, estructuras fundamentales en la respuesta inmunológica contra la tuberculosis. Una alteración en la formación y el mantenimiento de los granulomas no solo podría facilitar la propagación de la infección, sino también resultar en una respuesta inmunitaria menos eficaz, agravando la condición y dificultando la erradicación del patógeno (CDC, 2021).

Este descubrimiento no solo resalta la complejidad de la respuesta inmunológica ante la coexistencia de tuberculosis y diabetes, sino que también enfatiza la importancia de desarrollar estrategias terapéuticas específicas. Abordar esta deficiencia en la respuesta inmunológica podría desempeñar un papel crucial en mejorar el manejo clínico de pacientes afectados por ambas condiciones simultáneas (CDC, 2021).

### **Neutrófilos:**

En la diabetes, la función de los neutrófilos se ha visto afectada, es así, que los altos niveles de glucosa presentes pueden afectar la quimiotaxis, la capacidad de los neutrófilos para migrar hacia el sitio de infección, así como la capacidad de adherencia a las superficies afectadas. Esta disfunción puede resultar en una respuesta inmunológica menos efectiva (WHO, 2020).

Por otro lado, la tuberculosis, una infección bacteriana crónica, también influye en la capacidad fagocítica de los neutrófilos. La presencia de Mtb puede influir en la respuesta inmunológica de varias formas, afectando tanto la activación como la función de los neutrófilos. Esta activación comienza cuando los neutrófilos detectan los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) de Mtb a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), especialmente los receptores tipo Toll (TLR) como TLR2 y TLR4 en su superficie (CDC, 2021).

Una vez que los neutrófilos detectan Mtb mediante estos receptores, se inicia una serie de eventos de señalización intracelular que activan factores de transcripción como NF- $\kappa$ B. Esta



activación conduce a la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, que intensifican la respuesta inflamatoria. Además, los neutrófilos activados elevan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y liberan enzimas líticas contenidas en sus gránulos, como mieloperoxidasa y elastasa, que contribuyen a la eliminación de Mtb. También pueden formar redes extracelulares de neutrófilos (NETs), estructuras compuestas de ADN y proteínas antimicrobianas que capturan y destruyen patógenos (CDC, 2021).

Este proceso de activación permite a los neutrófilos desempeñar un papel crucial en la contención y eliminación de Mtb, aunque la bacteria posee mecanismos para evadir y resistir estas respuestas, lo que complica la eliminación total de la infección. Además, la respuesta inflamatoria prolongada asociada con la tuberculosis puede contribuir a la disfunción de los neutrófilos en el tiempo, comprometiendo su capacidad de respuesta inmunológica y facilitando la persistencia de Mtb en el organismo (WHO, 2020).

Un enfoque adicional para entender la interacción entre la diabetes y la tuberculosis considera el impacto de la hiperglucemia en la inmunidad innata. La diabetes, caracterizada por hiperglicemia, puede afectar directamente la función de los neutrófilos, células esenciales en la respuesta inmunológica inicial contra Mtb. La hiperglucemia reduce la capacidad de los neutrófilos para realizar la fagocitosis, así como su producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), elementos fundamentales en la eliminación de patógenos (OMS, 2020). Esta disfunción puede comprometer la eficacia de la respuesta inmunológica innata contra Mtb, facilitando la propagación de la infección y aumentando el riesgo de desarrollar TB activa en individuos con diabetes (CDC, 2021).

### **Adaptación Inmune**

Además de la inmunidad innata, el sistema inmunológico implementa una respuesta adaptativa, altamente específica y adquirida a través de la exposición previa a antígenos específicos. La respuesta inmunológica adaptativa se caracteriza por la participación de células T y B, que cooperan para identificar, neutralizar y eliminar invasores patógenos, ofreciendo protección a largo plazo contra futuras exposiciones a los mismos agentes infecciosos (WHO, 2020). Esta capacidad de memoria inmunológica permite al organismo generar respuestas rápidas y específicas ante patógenos conocidos, mejorando la eficacia de la respuesta inmunológica global y fortaleciendo la competencia del sistema inmunológico para enfrentar infecciones recurrentes

En pacientes con diabetes, sin embargo, la capacidad de las células T y B en la respuesta inmunológica adaptativa puede verse comprometida. La hiperglucemia crónica puede afectar la proliferación y la función de las células T, así como la síntesis de anticuerpos por las células B, reduciendo la eficacia de la respuesta inmunológica adaptativa contra Mtb (OMS, 2020). Esta reducción en la actividad de las células T y B puede reducir la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y eliminar efectivamente a Mtb, incrementando el riesgo de tuberculosis activa en pacientes diabéticos (CDC, 2021).

### **Impacto hiperglucémico en la susceptibilidad a tuberculosis en pacientes diabéticos**



La hiperglucemia crónica en pacientes diabéticos ejerce un impacto significativo en su susceptibilidad a la tuberculosis, manifestándose a través de diversos mecanismos interrelacionados. En primer lugar, la disfunción inmunológica inducida por la hiperglucemia compromete la competencia del sistema inmunológico para enfrentar eficazmente la infección por MTB, afectando tanto a células T como a macrófagos. Además, la alteración en la producción y actividad de péptidos antimicrobianos, como las defensinas, amplifica esta vulnerabilidad al desequilibrar los mecanismos de defensa del organismo. La hiperglucemia también crea un entorno metabólico propicio para el crecimiento bacteriano, aumentando la carga bacteriana en el cuerpo y facilitando la progresión de la tuberculosis en pacientes diabéticos. Este conjunto de factores, junto con la alteración en las respuestas inmunitarias específicas contra MTB, subraya la importancia del control adecuado de la glucosa en sangre en la gestión de la tuberculosis en pacientes con diabetes (Fernandez, 2020).

Por lo tanto, la comprensión de la interacción entre la hiperglucemia y la susceptibilidad a la tuberculosis en pacientes diabéticos es crucial para abordar esta comorbilidad de manera efectiva. La gestión óptima de la diabetes no solo implica el control de la glucemia, sino también la consideración de su impacto en el sistema inmunológico y la respuesta del huésped a las infecciones. Enfoques integrados que aborden tanto la diabetes como la tuberculosis, teniendo en cuenta la compleja interacción entre ambas patologías, son fundamentales para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga de estas enfermedades en la población afectada (Lestari, Probandari, & Lindholm, 2020).

## Discusión

La discusión de la información proporcionada por los diferentes autores ofrece una perspectiva integral sobre la compleja interacción entre la diabetes y la tuberculosis. Barreno (2023) destaca la importancia de abordar esta relación desde una perspectiva inmunológica, resaltando cómo la diabetes puede incrementar la vulnerabilidad a infecciones como la tuberculosis debido a la disfunción inmunológica. Este enfoque enfatiza la necesidad de comprender las bases biológicas subyacentes de esta interacción para idear estrategias eficaces de prevención y tratamiento (Barreno, 2023).

Por otro lado, Antonio-Arques et al. (2021) profundizan en los aspectos metabólicos de la relación entre la diabetes y la tuberculosis. Se enfocan en cómo la resistencia a la insulina, característica central de la DM tipo 2, puede comprometer la función inmunológica y aumentar la susceptibilidad a infecciones (Antonio-Arques, Franch-Nadal, & Caylà, 2021). Además, Abad Aguirre (2023) aporta evidencia sobre la mayor probabilidad de desarrollar tuberculosis en personas con diabetes, enfatizando la importancia de considerar esta comorbilidad en la práctica clínica. Su investigación sugiere que la coinfección diabetes-tuberculosis está asociada con resultados adversos, como tasas de mortalidad más altas y tratamientos menos efectivos (Abad Aguirre, 2023).



Desde una perspectiva inmunológica, se identifican alteraciones sustanciales en el sistema inmunológico de los pacientes diabéticos, lo que los hace más susceptibles a infecciones como la tuberculosis. La disfunción en células inmunitarias cruciales, como los fagocitos y los linfocitos T, debilita la capacidad del cuerpo para combatir la infección por Mtb, lo que resalta la importancia de comprender los mecanismos inmunológicos subyacentes para desarrollar terapias efectivas (Critchley, Carey, & Harris, 2018; Natarajan, Beena, & Devnikar, 2020).

Además, las personas con DM enfrentan una mayor probabilidad de desarrollar comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas, que también pueden aumentar su susceptibilidad a la tuberculosis. Este hallazgo resalta la importancia de abordar tanto la diabetes como las comorbilidades asociadas de manera integral para reducir el riesgo de infecciones respiratorias como la tuberculosis (Yaneth-Giovanetti, Morales Parra, Herrera, & Prasca, 2019).

Por lo tanto, el entendimiento de los factores de riesgo y los mecanismos subyacentes que vinculan la diabetes con la tuberculosis es fundamental para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento efectivas. Es crucial abordar tanto los aspectos metabólicos como inmunológicos de esta interacción para mejorar la gestión clínica de los individuos y disminuir la carga de enfermedad asociada.

Ahora bien, es importante destacar que la interacción entre la TB y la DM es un tema complejo que involucra diversos mecanismos inmunológicos. Los autores Eckold y colaboradores (2021) destacan la disminución en la activación de los macrófagos alveolares en pacientes con TB-DM, lo que aumenta la vulnerabilidad a la infección por Mtb (Eckold, Kumar, Weiner, & Alisjahbana, 2021). Esta observación es respaldada por Restrepo et al. (2021), quienes también enfatizan la importancia de los macrófagos en la respuesta inmunitaria contra la TB y cómo la diabetes puede comprometer su función, exacerbando la enfermedad (Restrepo, Khan, Singh, & de-Leon, 2021).

Por otro lado, Ñaupás y colaboradores (2020) señalan una disminución notable en la frecuencia de células dendríticas mieloides y plasmocitoides en pacientes TB-DM, lo que plantea implicaciones significativas para la eficacia del sistema inmunológico en la lucha contra la infección por Mtb (Ñaupás, Cordova, Apolaya-Segura, & Tejada, 2020). Este hallazgo es complementado por Abdul y colegas (2020), quienes sugieren que la diabetes mal controlada puede afectar la función de las células del sistema inmunitario, incluidas aquellas que producen péptidos antimicrobianos, lo que podría comprometer la respuesta inmunitaria contra la TB (Abdul, Kupz, & Sikder, 2020).

Por otro lado, Wei et al. (2022) resaltan un fenómeno intrigante relacionado con las células asesinas naturales (NK) en pacientes TB-DM, donde se observa un aumento de las células productoras de citoquinas de tipo 1 y tipo 17. Esto sugiere una respuesta inmunológica más robusta en comparación con los individuos que solo padecen tuberculosis (Wei et al., 2022). Sin embargo, Ayelign y colaboradores (2019) plantean que la diabetes puede afectar la



función de los neutrófilos, debilitando la respuesta inmunológica contra la TB (Ayelign, Negash, Genetu, & Wondmagegn, 2019).

En cuanto a la inmunidad adaptativa, Kumar & Babu (2017) destacan la importancia de la respuesta Th1 y Th17 en la defensa contra MTB (Kumar & Babu, 2017). Sin embargo, Restrepo et al. (2021) señalan que la diabetes puede alterar el equilibrio de la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta Th17, lo que puede aumentar la susceptibilidad de los pacientes diabéticos a la infección por MTB (Restrepo, Twahirwa, & Jagannath, 2021).

Estos hallazgos subrayan la complejidad de la interacción entre la TB y la DM en el contexto inmunológico y resaltan la importancia de comprender a fondo estos mecanismos para desarrollar estrategias terapéuticas específicas y mejorar el manejo clínico de pacientes afectados por ambas condiciones simultáneas.

De igual forma, el impacto de la hiperglucemia en la susceptibilidad a la tuberculosis en pacientes diabéticos es un fenómeno de considerable relevancia clínica y epidemiológica. Como señalan Abdul et al. (2020), la elevada concentración de glucosa en estos pacientes puede perturbar la respuesta inmunitaria, predisponiéndolos a una mayor vulnerabilidad frente a diversas infecciones, incluida la tuberculosis (Abdul, Kupz, & Sikder, 2020). Esta alteración inmunológica puede afectar a células fundamentales del sistema inmunitario, como los macrófagos y los linfocitos T, comprometiendo su función y dificultando la capacidad del organismo para combatir eficazmente la infección por MTB (Abdul, Kupz, & Sikder, 2020).

Por otro lado, Du et al. (2021) enfatizan cómo la hiperglucemia contribuye a una respuesta inflamatoria desregulada, lo que puede tener un impacto significativo en la formación y mantenimiento de granulomas, características distintivas de la tuberculosis. Esta respuesta inflamatoria inadecuada compromete la habilidad del cuerpo para controlar y eliminar la infección, prolongando así la cronicidad de la tuberculosis en pacientes diabéticos (Du, Wang, Long, & Zhao, 2021).

A nivel macrovascular, la interacción entre la tuberculosis y la diabetes puede tener repercusiones significativas en la salud vascular. Según los hallazgos de Abad Aguirre (2023), la inflamación crónica inducida por la tuberculosis podría agravar la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos, lo que llevaría a un deterioro del control glucémico y al incremento de complicaciones macrovasculares, tales como enfermedades cardiovasculares, neuropatía y enfermedad arterial periférica (Abad Aguirre, 2023). La combinación de estas dos condiciones aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, lo que subraya la necesidad de una gestión integrada de ambas enfermedades para prevenir complicaciones graves.

Además, Galeano Orjuela y Gómez Camargo (2022) señalan que la inflamación crónica asociada con la tuberculosis puede tener efectos adversos sobre los vasos sanguíneos pequeños, exacerbando las complicaciones microvasculares de la diabetes. Esta interacción puede manifestarse en una variedad de complicaciones microvasculares, incluyendo





retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía periférica. Estas complicaciones representan un desafío adicional en la gestión de la diabetes, ya que requieren un enfoque multidisciplinario para tratar tanto la infección tuberculosa como los efectos negativos de la hiperglucemia crónica en los vasos sanguíneos (Galeano Orjuela & Gómez Camargo, 2022). En conjunto, estos estudios subrayan la complejidad de la interacción entre la tuberculosis y la diabetes, especialmente en lo que respecta a su impacto en la respuesta inmunitaria, la inflamación sistémica y las complicaciones vasculares. Comprender estos mecanismos es crucial para desarrollar estrategias de prevención y manejo más efectivas para los pacientes afectados por esta comorbilidad.

## Conclusiones

La investigación sobre la interacción entre diabetes mellitus y tuberculosis desde una perspectiva inmunológica confirma que la coexistencia de ambas condiciones exacerba la vulnerabilidad a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. El estudio detalla cómo la hiperglucemia crónica en pacientes diabéticos compromete la respuesta inmunológica, especialmente en el funcionamiento de las células inmunitarias como los macrófagos y células T, alterando la respuesta a infecciones. Este debilitamiento del sistema inmunitario se ve agravado por una menor eficacia en la producción de péptidos antimicrobianos y una inflamación sistémica elevada, proporcionando así un entorno favorable para la proliferación de Mtb. Las conclusiones del estudio enfatizan la importancia de una gestión clínica que integre el control de la glucemia y la monitorización del estado inmunológico para prevenir y tratar la tuberculosis en pacientes con diabetes. La necesidad de estrategias terapéuticas que aborden ambas condiciones es fundamental para optimizar los resultados de salud y reducir la carga global de enfermedad, subrayando el valor de intervenciones médicas y políticas de salud públicas que incorporen un enfoque multidisciplinario y personalizado para pacientes con esta doble afección.

## Referencias bibliográficas

- Abad Aguirre, S. A. (2023). Diabetes mellitus como factor de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogo-resistente en pacientes mayores de 15 años en Piura del 2013-2019. Piura – Perú: Universidad Privada Antenor Orrego, Facultad de Medicina Humana.
- Abdul, M., Kupz, A., & Sikder, S. (2020). Increased susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection in a diet-induced murine model of type 2 diabetes. *Microbes and Infection*, 22(8), 303-311.
- Ahmed, M., Omer, I., & Osman, S. (2017). Association between pulmonary tuberculosis and Type 2 diabetes in Sudanese patients. *International Journal of Mycobacteriology*, 6(1), 97-101.





- Al-Rifai, R. H., Pearson, F., & Critchley, J. A. (2018). Association between diabetes mellitus and active tuberculosis in Saudi Arabia: A retrospective cohort study. *BMJ Open*, 8(7), e020400. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020400>
- Antonio-Arques, V., Franch-Nadal, J., & Caylà, J. (2021). Diabetes and tuberculosis: A syndemic complicated by COVID-19. *Medicina Clínica (English Ed.)*, 157(6), 288–293.
- Ayalign, B., Negash, M., Genetu, M., & Wondmagegn, T. (2019). Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Immunology Research*, 2019, 6196532.
- Banday, M., Sameer, A., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174-188.
- Barreno, A. (2023). Diabetes mellitus and tuberculosis syndemic in the context of the pandemic. *Latin Science Multidisciplinary Scientific Magazine*, 7(2), 11614-11626.
- Calderon, R. I., Caviedes, L., & Gilman, R. H. (2018). Tuberculosis and diabetes in Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(4), 647-653. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.354.3742>
- Critchley, J., Carey, L., & Harris, T. (2018). Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*, 41(10), 2127–2135.
- Degner, N., Wang, J. Y., Golub, J., & Karakousis, P. (2018). Metformin Use Reverses the Increased Mortality Associated With Diabetes Mellitus During Tuberculosis Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 66(2), 198–205.
- Domonguez, Y., Delgado, D., & Parrales, A. (2022). Riesgo de padecer diabetes en la población urbana de Jipijapa. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria Pentaciencias*, 4(4), 89-96.
- Du, Q., Wang, L., Long, Q., & Zhao, Y. (2021). Systematic review and meta-analysis: Prevalence of diabetes among patients with tuberculosis in China. *Tropical Medicine & International Health*, 26(12), 1553-1559.
- Eckold, C., Kumar, V., Weiner, J., & Alisjahbana, B. (2021). Impact of Intermediate Hyperglycemia and Diabetes on Immune Dysfunction in Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), 69–78.
- Fernandez, R. D. V. (2020). The immuno-endocrine relationship in patients with Tuberculosis and Diabetes mellitus. Tesis Doctoral. National University of Rosario, Faculty of Medical Sciences.
- Gravina, C., et al. (2018). Diabetes and tuberculosis: Designing prevention strategies for a bidirectional association. *Tuberculosis*, 13, 204-213.
- Guerrero, D., Rodríguez, S., & Valladares, L. (2021). Características sociales, físicas y metabólicas asociadas a la tuberculosis pulmonar en personas con diabetes mellitus. *Revista Científica de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer*, 11(4), 2-11.



- He, Y., & Shi, G. (2021). The role of autophagy in tuberculosis: Implications for targeted therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 631222. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631222>
- Houeiss, P., Luce, S., & Boitard, C. (2022). Environmental Triggering of Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Frontiers in Endocrinology*, 13(2022), 1-14.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). (n.d.). Boletín Anual, Tuberculosis. Boletín informativo. Instituto Nacional y Censos, Secretaria de vigilancia de la Salud Pública.
- International Diabetes Federation (IDF). (2021). *IDF Diabetes Atlas (10th ed.)*. México: International Diabetes Federation.
- Jeon, C., et al. (2018). Tuberculosis mortality trends in South Korea: A nationwide study. *BMC Public Health*, 18(1), 1-8.
- Jo, K., Kim, N., & Lee, S. (2018). Risk factors for recurrence of tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Medicine*, 97(4), e9638.
- Kontsevaya, I., et al. (2021). Perspectives for systems biology in the management of tuberculosis. *European Respiratory Review*, 30(160).
- Kubjane, M., Berkowitz, N., & Goliath, R. (2020). Tuberculosis, Human Immunodeficiency Virus, and the Association With Transient Hyperglycemia in Periurban South Africa. *Clinical Infectious Diseases*, 71(4), 1080-1088.
- Kumar, P., & Babu, S. (2017). Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*, 152(1), 13-24.
- Lestari, T., Probandari, A., & Lindholm, L. (2020). Epidemiology of type 2 diabetes in Indonesia and its impact on tuberculosis: A systematic review. *Epidemiology and Health*, 42, e2020060.
- Loxton, A. (2019). B cells and their regulatory functions during Tuberculosis: Latency and active disease. *Molecular Immunology*, 111, 145-151.
- Ministry of Public Health (MSP). (2022). Timely diagnosis and treatment, actions to end tuberculosis. Recuperado de <https://www.salud.gob.ec/diagnostico-y-tratamiento-oportunos-acciones-para-poner-fin-a-la-tuberculosis/>
- Natarajan, A., Beena, P., & Devnikar, A. (2020). A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(3), 295-311.
- Ñaupas, V. P., Cordova, H. P., Apolaya-Segura, M., & Tejada, F. L. (2020). Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rosario Medical Magazine*, 86(3), 131-138.
- Owiti, P., Keter, A., Harries, A., & Pastakia, S. (2017). Diabetes and pre-diabetes in tuberculosis patients in western Kenya using point-of-care glycated haemoglobin. *Public Health Action*, 7(2), 147-154.
- Pang, Y., An, J., & Shu, W. (2019). Human genetic factors and tuberculosis susceptibility. *Tuberculosis*, 8, Article 103149. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.103149>



- Patil, S., et al. (2018). Assessment of glycosylated haemoglobin levels among type 2 diabetes mellitus patients receiving anti-tubercular treatment at a tertiary care hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 12(11), OC06-OC10.
- Perez-Navarro, L. M., Fuentes-Dominguez, F. J., & Munoz-Diaz, J. (2020). Management of tuberculosis in patients with diabetes. *Journal of Thoracic Disease*, 12(Suppl 1), S33-S47. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.36>
- Restrepo, B., Khan, A., Singh, V., & de-Leon, E. (2021). Human monocyte-derived macrophage responses to *M. tuberculosis* differ by the host's tuberculosis, diabetes or obesity status, and are enhanced by rapamycin. *Tuberculosis*, 126, 102047.
- Restrepo, B., Twahirwa, M., & Jagannath, C. (2021). Hyperglycemia and dyslipidemia: Reduced HLA-DR expression in monocyte subpopulations from diabetes patients. *Human Immunology*, 82(2), 124-129.
- Salhotra, V. S., Kaur, K., Kumar, M., & Bhattacharya, A. (2020). Co-infection of tuberculosis and diabetes: An emerging dual epidemic. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(2), e00053-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00053-19>
- Ugarte-Gil, C., Alisjahbana, B., & Ronacher, K. (2020). Diabetes Mellitus Among Pulmonary Tuberculosis Patients From 4 Tuberculosis-endemic Countries: The TANDEM Study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(3), 681-689.
- Valtierra-Alvarado, M., Castañeda, J., & Ramírez-Talavera, S. (2020). Type 2 diabetes mellitus metabolic control correlates with the phenotype of human monocytes and monocyte-derived macrophages. *Journal of Diabetes Complications*, 34(11), 107708.
- Velasco, J., Cunalema, J., & Basurto, I. (2020). Evaluación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes afectados con tuberculosis. *Enfermería Global*, 19(57), 1-8.
- Wei, R., et al. (2022). Impact of diabetes mellitus on the immunity of tuberculosis patients: A retrospective, cross-sectional study. *Risk Management and Healthcare Policy*, 15, 611-627.
- World Health Organization (WHO). (n.d.). Tuberculosis. Descriptive notes. World Health Organization. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Yaneth-Giovanetti, M. C., Morales Parra, G. I., Herrera, N., & Prasca, J. (2019). Frequency of diabetes mellitus in patients receiving treatment for tuberculosis in Colombia. *Havana Journal of Medical Sciences*, 18(3), 477-486.



**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

**Financiamiento:**

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

**Agradecimiento:**

N/A

**Nota:**

El artículo no es producto de una publicación anterior.

