

Asociación de tuberculosis y diabetes *mellitus*: Mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad

YOLANDA GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ*
EDUARDO SADA DÍAZ*
ALEJANDRO ESCOBAR-GUTIÉRREZ†
MARCELA MUÑOS TORRICO*
MARTHA TORRES ROJAS*

* Departamento de Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

† Departamento de Investigaciones Inmunológicas, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

Trabajo recibido: 16-VII-2008; aceptado: 29-VI-2009
Conflicto de intereses: Ninguno

48

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas que más muertes causa en el mundo. Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de TB está la diabetes mellitus (DM), y en la población mexicana su papel como factor de riesgo

Palabras clave: Tuberculosis, diabetes mellitus, respuesta inmune, hiperglucemia.

Key words: Tuberculosis, diabetes mellitus, immune response, hyperglycemia.

parece ser aún mayor que el de la infección por el VIH. Los estudios en pacientes con DM tipo 2 (DM2) han demostrado que el riesgo de desarrollar TB es de 1.8 a 8 veces mayor con respecto a la población no diabética. También se ha observado que la DM2 incrementa el número de fracasos al tratamiento anti-TB y la susceptibilidad a la infección con cepas farmacorresistentes de *M. tuberculosis*. Por otra parte, estudios inmunológicos en pacientes con TB-DM han puesto en evidencia que hay defectos en las funciones de los leucocitos polimorfonucleares (fagocitosis, opsonización por complemento y actividad bactericida intracelular), así como la liberación de IL-1 y la producción de IL-6, TNF- α e IFN- γ por células mononucleares. En modelos animales se demostró que la baja producción de IL-12, IL-6 e IL-10 se asocia a las altas concentraciones de glucosa, sugiriendo el posible papel de la hiperglucemia en la alteración de la respuesta inmune causante del incremento de la susceptibilidad a infecciones. Macrófagos alveolares de pacientes con DM2 complicados

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is one of the most important infectious diseases as a cause of death worldwide. Diabetes mellitus (DM) constitutes a major risk factor for TB, and in Mexican population its role as risk factor seems to be even more relevant than HIV infection. Studies in patients with type 2 DM (DM2) have shown that the risk of developing TB is 1.8 to 8 times higher than in non-diabetic population. It has also been shown that the presence of DM2 increases the failure rate to anti-tuberculous drugs and the susceptibility to infection with drug-resistant strains of *M. tuberculosis*. On the other hand, immunological studies in patients with DM have revealed defects in polymorphonuclear leukocytes functions (phagocytosis, opsonic activity by complement and intracellular bactericidal activity), as well as the release of IL-1 and production of IL-6, TNF- α and IFN- γ by mononuclear cells. In experimental animal models, diminished production of cytokines such as IL-12, IL-6 and IL-10 is associated with high concentrations of blood glucose, suggesting a possible role of hyperglycemia in the immune response abnormality causative of increased susceptibility to infections. Alveolar macrophages from DM2 patients who develop active TB display less activation and decreased in IFN- γ production. These data suggest that alterations in the innate and adaptive immune responses in patients with DM participate in

con TB activa mostraron un estado de menor activación con disminución en la producción de IFN- γ . Estos datos sugieren que alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa en los pacientes con DM son factores que influyen en la mayor susceptibilidad a la infección y al desarrollo de TB activa.

the increased susceptibility to infection and in the development of active TB.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). De acuerdo con el informe de la OMS publicado en el 2008, se calcula que un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis*, 9.2 millones de personas contrajeron la enfermedad en el 2006 y 1.7 millones fallecieron de TB en ese mismo año.¹ La TB activa se puede presentar como resultado de la primoinfección en el 5-10% de los casos, en tanto que en la mayoría (90%) *M. tuberculosis* puede persistir dentro del sujeto por muchos años sin causar enfermedad, en un estado conocido como TB latente. Se estima que hay reactivación de TB latente a una TB activa del 5 al 23% de los casos y el riesgo de presentarse es mayor cuando se asocia algún factor que afecta la inmunocompetencia del paciente.^{2,3} Entre los factores de riesgo para el desarrollo de TB activa se encuentra la diabetes *mellitus* (DM),⁴ desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas que se producen por defectos en la secreción y/o acción de la insulina.⁵ La DM afecta a 150 millones de individuos en el mundo y se calcula que estas cifras se duplicarán en el 2030, lo cual significa que la DM es ahora una epidemia. En México la DM afecta entre el 10 a 15% de la población adulta.⁶

De acuerdo con la etiología, la DM se clasifica en varios tipos. Los más importantes son los tipos 1 y 2, la DM tipo 1 (DM1) se produce por destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas con la ausencia en la producción de insulina, y la DM tipo 2 (DM2) asociada a la deficiencia en la secreción y/o acción de la insulina. Otros tipos menos frecuentes son la diabetes gestacio-

nal, el grupo de diabetes tipo MODY (del inglés, *maturity-onset diabetes of the young*, diabetes del adulto de inicio juvenil) que se caracteriza por su herencia autosómica dominante, la diabetes causada por ciertos fármacos (glucocorticoides, agonistas alfa y beta adrenérgicos) y la diabetes inducida por infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus, etc).⁷ La DM2 es el tipo más frecuente causando alrededor del 90% de todos los casos de esta enfermedad, se caracteriza por ser progresiva y crónica; en ella se activa la respuesta inmune innata (primera línea de defensa contra agentes microbianos, químicos y ambientales), con producción de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), que participan en alteraciones metabólicas (hiperglucemia, dislipidemia, obesidad, aterosclerosis e hipertensión), además de ser causantes de daño a diferentes tejidos.^{8,9}

Aunque la asociación de TB y DM (TB-DM) se documentó desde el siglo XI por Avicena, citado por Barach JH 1928,¹⁰ el incremento mundial de la DM en las últimas décadas ha repercutido en el aumento de los casos de TB-DM con importantes implicaciones clínicas, sociales y económicas.⁴ En este artículo hacemos la revisión de los aspectos biológicos más relevantes de la asociación TB-DM.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ASOCIACIÓN DE TB-DM

Hay mucha información publicada con respecto a la mayor frecuencia de TB en pacientes con DM1 y DM2 que en los sujetos no diabéticos, la cual puede ser hasta ocho veces mayor.^{4,11-18} Como ejemplo de uno de estos estudios, Patel JC *et ál*,¹¹ en el período de 1967-74 en Bombay, observaron que de 4,349 pacientes con DM, la incidencia de TB fue de 5.77%; de los 251 casos de TB encontrados en los pacientes con

DM, 172 fueron hombres y 79 mujeres, con una relación hombre:mujer de 2.15:1, la mayoría de los pacientes se encontraban entre 51 y 60 años de edad. En otro estudio realizado por Hamid ZA *et ál*,¹² durante 1987-1992 encontraron que de 792 pacientes con DM, el 19% presentaron infecciones, de los cuales el 20.1% padecía TB, siendo la segunda más frecuente después de las infecciones urinarias. Por otra parte, el fondo genético de la población contribuye al riesgo de TB en casos de DM. En un estudio de casos y controles, Pablos-Méndez A *et ál*,¹³ mostraron que la asociación TB-DM2 es más frecuente en los hispanos (*population attributable risks* OR = 2.95), con un riesgo que alcanza el 25%, seguido en los blancos no hispanos (OR = 1.31) y sin asociación en la población negra no hispana (OR = 0.93).

La región geográfica y las condiciones socioeconómicas de la población diabética también influyen en la incidencia de TB. En un estudio llevado a cabo en los condados fronterizos del estado de Texas, que son los más pobres del país, Pérez A *et ál*,¹⁴ encontraron que la asociación entre DM y TB es mayor (OR = 1.82) que en los condados no fronterizos (OR = 1.5). Kim SJ *et ál*,¹⁵ en un estudio en Corea también observaron una mayor frecuencia (5.15 veces) de TB pulmonar en los pacientes con diabetes respecto a los no diabéticos. Los estudios mencionados anteriormente se han realizado evaluando los casos de TB en pacientes con DM, y la estrategia alternativa es determinar la frecuencia de casos de DM en los pacientes con TB.

En México, en un estudio realizado en Orizaba, Veracruz, por Ponce de León A *et ál*,¹⁶ observaron que el 29.6% de los pacientes con TB padecían DM y que el riesgo atribuible fue del 25%. Datos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, muestran que de 78 pacientes hospitalizados por TB en 2003, el 43.7% padecían DM.¹⁷ Similarmente, en Indonesia, Alisjahbana B *et ál*,¹⁸ en un estudio de pacientes con TB observaron que el 13.2% tenían DM2 contra el 3.2% en los no diabéticos (OR = 4.7). Recientemente se publicó un metaanálisis de 13 estudios, concluyendo que la DM incrementa el riesgo de TB activa con un riesgo relativo = 3.11, y en los estudios de casos y controles un OR = 1.16 a 7.83.

MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TB EN PACIENTES CON DM2

Las manifestaciones radiológicas en pacientes con TB pulmonar asociadas a DM son diferentes a los pacientes no diabéticos, con lesiones más extensas y de múltiples localizaciones en los primeros. Sosman MC *et ál*,¹⁹ y Pérez-Guzmán C *et ál*,^{20,21} reportaron que las manifestaciones radiológicas en casos de TB-DM2 mostraron un mayor número de cavidades y lesiones en los lóbulos inferiores que las descritas en pacientes sin diabetes. El-Warraki S *et ál*,²² observaron que la distribución de las lesiones por TB en los casos de DM afectan, tanto los lóbulos pulmonares superiores como inferiores, presentando casos mixtos con fibrosis. En otro estudio realizado en una población pakistani se demostró que es común, tanto la presencia de afecciones en los lóbulos inferiores, medio y superior, así como de lesiones bilaterales.²³ En dos estudios realizados en México, Sánchez HJG *et ál*,²⁴ observaron que los pacientes con TB y DM presentaron afecciones en más de un lóbulo (en los diferentes niveles), mientras que Durán VBR *et ál*,²⁵ reportaron que hay un predominio de las lesiones multilobulares en los pacientes con TB-DM con respecto a la lesión apical en los pacientes con TB sin diabetes. De manera similar, Doost JY *et ál*,²⁶ reportaron que las afecciones en lóbulos inferiores se observaban en el 62.5% de los pacientes con DM, además, que éstos presentaban cuadros febriles con mayor frecuencia. Por otro lado, Morris JT *et ál*,²⁷ informaron que los daños por TB en pacientes con DM involucran lóbulos múltiples y que en los lóbulos inferiores hay pocas lesiones ocurriendo sólo en el 10% de los pacientes TB-DM. Estos datos fueron confirmados por Bacakoğlu F *et ál*,²⁸ quienes describieron que las afecciones en los lóbulos inferiores se asocian con la edad, principalmente en los mayores de 40 años y que sólo el 14.1% de los pacientes con DM2 tuvieron alterados los lóbulos inferiores. Pérez-Guzmán C *et ál*,²⁹ encontraron que la diabetes aumenta la susceptibilidad a la TB en hombres jóvenes de 20 a 29 años, pero no en pacientes mayores de 40 años. En contraste, en otro estudio realizado en Texas por Fisher-Hoch SP *et ál*,³⁰ se observó una mayor fre-

cuencia de DM-TB en las mujeres con un rango de edad entre 40-69 años en ambas poblaciones fronterizas de Texas y México. Estos resultados contrastantes sugieren que el efecto de la DM en la disposición con la TB y a sus variaciones clínicas depende del fondo genético de las poblaciones analizadas, así como del diseño de los estudios clínico-epidemiológicos.

Por otra parte, con respecto a las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con TB-DM algunos reportes sugieren que existe mayor severidad sintomatológica en estos pacientes; p. ej., en el estudio realizado por Restrepo BI *et ál*,³¹ se observó que los pacientes con TB-DM2 presentaron mayor severidad en los síntomas como tos, hemoptisis y fiebre, así como mayor número de cavitaciones en la radiografía de tórax con respecto a los pacientes sin diabetes. Sin embargo, existe controversia a este respecto ya que en otro estudio no se encontraron diferencias en la severidad de la TB, como se observó en el estudio realizado en Indonesia por Alisjahbana B *et ál*,³² donde se reporta que los pacientes con TB-DM2 son más sintomáticos pero los estudios bacteriológicos y radiológicos no demuestran mayor severidad de la enfermedad con respecto a los pacientes con TB sin diabetes. Recientemente, 2009, Wang CS *et ál*,³³ en un estudio realizado en Tailandia describieron que en la asociación de TB-DM2 los pacientes presentaron mayor sintomatología y un efecto negativo en el tratamiento de la TB.

En cuanto a la eficacia del tratamiento antituberculosis, existen estudios con evidencias de una menor eficacia de tratamiento antituberculosis en pacientes con DM2. En México, Ponce de León A *et ál*,¹⁶ encontraron una falla al tratamiento de 4.8 en comparación con 1.5 en los pacientes sin DM; en ese trabajo no se asocia el incremento de la falla al tratamiento con otras variables. Otros autores encontraron que los niveles de rifampicina en el suero de los pacientes con DM2-TB está disminuida,³⁴ en este mismo trabajo se investigó la farmacocinética en pacientes con TB con y sin DM. Los resultados de ese estudio mostraron que la disminución de los niveles plasmáticos de rifampicina en los pacientes con TB-DM2 no se debió al uso de fármacos hipoglucemiantes como la glibenclamida, pero que en cambio correlacionó con mayor peso corporal e hiperglucemia en los pa-

cientes con TB-DM2.³⁴ Estos datos sugieren la necesidad de la adecuación de las dosis de fármacos en pacientes obesos. Por otra parte, Alisjahbana *et ál*,³² reportaron que el 22.2% de los pacientes con DM presentaron baciloscopías positivas aún después de seis meses de tratamiento. Es posible que esta falla al tratamiento antituberculosis pueda asociarse al mayor índice de masa corporal que se presentó en este grupo (21.1 en comparación a 17.5 en el grupo sin DM) y que de acuerdo con el trabajo de Nijland HM *et ál*,³⁴ se relacionen con niveles plasmáticos bajos de rifampicina. Estos datos apoyan la idea de la necesidad de la adecuación de la dosis de fármacos antituberculosis en los pacientes con DM-TB con mayor masa corporal.

Finalmente, en relación con la TB resistente a tratamiento, son pocos los estudios acerca de la susceptibilidad a la infección con cepas de *M. tuberculosis* multifarmacorresistentes (MFR, resistentes al menos para rifampicina e isoniazida) en los pacientes con DM. En un estudio realizado por Bashar M *et ál*,³⁵ en casos de TB-DM, se observó que el 36% estaba infectado con cepas MFR, con evidencias de infección después de la terapia, indicando que un mayor número de pacientes con TB-MFR coexiste en los pacientes con diabetes.¹⁶ En un estudio recién publicado por Fisher-Hoch SP *et ál*,³⁰ observaron que en las regiones fronterizas de México-Estados Unidos existe una asociación significativa entre DM2 y TB-MFR en ambas poblaciones; la México-Estados Unidos con un OR = 2.1, con un intervalo de confianza del 95% y la mexicana con un OR = 1.8, 95%. Por el contrario, Ponce de León A *et ál*,¹⁶ no encontraron diferencias en cuanto a la resistencia a isoniazida y rifampicina en las cepas de *M. tuberculosis* aisladas de pacientes con DM, con respecto a las obtenidas en casos con sólo TB. Estos resultados muestran nuevamente diferencias debidas a los fondos genéticos humanos y, posiblemente, a la distribución de cepas micobacterianas MFR.

EL PAPEL DE LA RESPUESTA INMUNE EN EL INCREMENTO DE LA SUSCEPTIBILIDAD AL DESARROLLO DE TB EN LOS PACIENTES CON DM

La respuesta inmune celular juega un papel importante en la protección contra *M. tuberculosis*,

se ha descrito exhaustivamente el papel de los macrófagos y linfocitos CD4+ y CD8+ en dicha protección: los macrófagos son los responsables de la fagocitosis y muerte de *M. tuberculosis* mediante mecanismos como la producción de óxido nítrico (NO) y enzimas lisosomales, mientras que los linfocitos CD4+ y CD8+ ejercen actividad bactericida mediante la producción de perforinas, granzimas y granulisinas y la producción de citocinas como IFN- γ , IL-6 y TNF- α que activan las funciones de los macrófagos.³⁶⁻³⁹ Por otro lado, las evidencias que indican que la DM2 es un factor de riesgo para la infección y desarrollo de TB⁴ se pueden explicar, en parte, porque entre los factores que predisponen a esta susceptibilidad se encuentran importantes alteraciones inmunológicas. Así, se han documentado diversos defectos principalmente en los mecanismos del sistema inmune innato en los pacientes con DM. Uno de ellos es el sistema del complemento, un componente fundamental de la respuesta inmunitaria en contra de diversos microorganismos cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y la lisis celular.⁴⁰⁻⁴² En un estudio en pacientes con DM2 se demostró una correlación directa entre la inhibición de C3 y los niveles de hiperglucemia que se explica debido a que la glucosa se une a C3b e inhibe su capacidad de opsonización.⁴³

Se ha observado que las altas concentraciones de glucosa en los pacientes con DM2, correlaciona con alteraciones en la fagocitosis y la prevalencia de las infecciones respiratorias, aunque se desconocen los mecanismos inmunológicos y bioquímicos involucrados.^{40,41} Chen YH *et ál*,⁴⁴ encontraron que los altos niveles de glucosa alteran la actividad bactericida asociada a la producción de NO. Aunque en general se ha reportado la producción espontánea de TNF- α , IL-6 e IL-8 en los pacientes con DM,⁹ también se han observado cambios por la DM en la producción de citocinas que afectan, tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa.^{45,46} En experimentos *in vitro* con células de individuos no-diabéticos se demostró que altos niveles de glucosa disminuyen la producción de IL-2, IL-6 e IL-10,⁴⁵ con un efecto dosis-respuesta. Sin embargo, en macrófagos de ratones diabéticos se encontró que el bajo nivel de la IL-1, no se debe a que su producción esté

disminuida, sino a una alteración del mecanismo de su secreción.⁴⁶

Con respecto a la respuesta inmune adaptativa en DM, se conoce que la producción de anticuerpos es normal. En pacientes con DM1 se ha descrito disminución de células TCD4+ y TCD8+ y disminución de la producción de quimiocinas.⁴⁷ Stalenhoeft JE *et ál*,⁴⁸ reportaron que las células de sangre periférica de pacientes con DM2 produjeron menores cantidades de IFN- γ hacia estímulos no específicos en comparación con sujetos no diabéticos, sugiriendo que la falta de producción de IFN- γ en los pacientes con DM juega un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a *M. tuberculosis*.

RESPUESTA INMUNE HACIA *M. tuberculosis* EN MODELOS ANIMALES DE DIABETES

Para estudiar el mecanismo del incremento de la susceptibilidad a TB en diabetes, se han desarrollado modelos de ratones y ratas diabéticas. Elias D *et ál*,⁴⁹ utilizaron un modelo de ratones diabéticos no obesos (NOD/Lt), inducidos por un proceso autoinmune inoculando núcleos de células beta de los islotes de Langerhans de ratones prediabéticos (NOD/Lt) y observó que estos ratones desarrollaban una reacción cruzada contra un antígeno expresado en las células beta y la proteína de choque térmico de 65 kDa de *M. tuberculosis*. Estos datos sugieren que pacientes con TB que desarrollan anticuerpos contra la proteína de 65 kDa tendrían mayor susceptibilidad a presentar DM por destrucción de células beta asociada a reacción cruzada de estos anticuerpos. Sin embargo, estos datos no fueron encontrados por Atkinson MA *et ál*,⁵⁰ quienes no detectaron autoanticuerpos reactivos a la proteína de choque térmico de 65 kDa en pacientes con TB ni en el modelo animal mencionado.

Un modelo muy empleado de DM es el de ratones suizos donde la enfermedad es inducida por la destrucción específica de células beta pancreáticas por la estreptozotocina (STZ) que se introduce al interior de estas células por medio del transportador de glucosa GLUT2.⁵¹ En este modelo, Saiki O *et ál*,⁵² infectaron a los ratones con *M. tuberculosis* viva por vía sistémica y observaron

que tres meses después eran incapaces de controlar la infección y morían tempranamente. Entre los mecanismos afectados identificaron a la fagocitosis, la cual se evaluó en macrófagos peritoneales hacia *Pseudomonas aeruginosa*, y disminución en la hipersensibilidad tardía hacia antígenos de *M. tuberculosis*, lo que sugería que tanto la respuesta innata como la adaptativa estaban disminuidas. Más tarde, en este mismo modelo, Yamashiro S *et ál*,⁵³ reportaron que además de las alteraciones inmunológicas mencionadas, existía una disminución en la producción de IFN- γ e IL-12 en el pulmón, hígado y bazo incrementando la susceptibilidad a la infección por *M. tuberculosis* y también que dicha disminución de IFN- γ en respuesta a la estimulación con proteína purificada derivada de *M. tuberculosis* correlacionaba directamente con los niveles de glucosa.

Otro modelo animal de DM no insulino-dependiente es el de las ratas Goto-Kakizaki (GK) inducido por la pérdida progresiva de células beta en los islotes del páncreas caracterizado por presentar hiperglucemia sin desarrollo de obesidad, hiperlipidemia o falla renal.⁵⁴ Sugawara I *et ál*,⁵⁵ infectaron a las ratas GK con *M. tuberculosis* H37Rv por vía aérea y observaron que los animales presentaban un gran número de granulomas con alta carga bacteriana, comparándolo con ratas no diabéticas. Un análisis más minucioso demostró menor expresión de IFN- γ , TN- α e IL-12 por células de pulmón y para el caso particular de los macrófagos alveolares, este mismo fenómeno estuvo asociado con la disminución en la producción de NO, sin encontrarse alteraciones en la fagocitosis.

En resumen, los modelos animales de TB y diabetes han confirmado las observaciones en el humano y han ayudado a comprender parte de los mecanismos inmunológicos afectados por la diabetes.

RESPUESTA INMUNE EN PACIENTES CON TB-DM2

Después de la infección con *M. tuberculosis*, el desarrollo de la enfermedad está estrechamente asociado con el estado inmunológico del hospedero y es así que la DM se convierte en un importante factor de riesgo para la TB. Aunque

se desconocen con precisión los factores que incrementan la susceptibilidad a la TB en los pacientes con DM, se ha propuesto que la hiperglucemia puede ser el factor más importante. No obstante, los estudios en humanos han sido relativamente pocos. Wang CH *et ál*,⁵⁶ reportaron en lavados broncoalveolares un menor número de macrófagos alveolares hipodensos con actividad bactericida limitada en pacientes con TB-DM2, en comparación con individuos de sólo TB. Recientemente, Arce-Mendoza A *et ál*,⁵⁷ estudiaron en pacientes con TB-DM2 y en casos de TB sola, la expresión de receptores importantes en la fagocitosis y reconocimiento de antígenos micobacterianos: CD64 (receptor de alta afinidad del Fc de la IgG), CD206 (receptor de manosa) y el receptor de productos de glicosilación avanzada (RAGE). En ese trabajo encontraron que los pacientes con TB-DM, presentaban disminución de la expresión basal de CD64 y CD206 con respecto a pacientes sólo con TB, en tanto que la expresión basal de RAGE estuvo significativamente aumentada en TB-DM. Este hallazgo sugiere que RAGE podría actuar como un receptor de la inmunidad innata para algún componente de la micobacteria en los pacientes con DM en compensación con la disminución de los receptores CD64 y CD206 que son los más frecuentemente asociados con la captura de *M. tuberculosis*.

CONCLUSIONES

Estudios recientes confirman que la DM2 es un importante factor de riesgo para el desarrollo de TB pulmonar que se observa con mayor frecuencia en países donde la prevalencia de estas dos enfermedades es alta. Aunque son pocos los estudios inmunológicos de la infección con *M. tuberculosis* en pacientes con DM2, la información publicada hasta el momento sugiere que la susceptibilidad se debe a diversas alteraciones que parecen estar más relacionadas con la respuesta inmune innata. Estos estudios demuestran un cierto grado de inmunosupresión en pacientes con TB-DM2, pero todavía faltan por conocer los mecanismos que causan esta disminución en la respuesta hacia *M. tuberculosis*.

REFERENCIAS

1. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/key_points_es.pdf
2. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. *Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis*. Trends Microbiol 1998;6:107-112.
3. Stewart GR, Robertson BD, Young DB. *Tuberculosis: a problem with persistence*. Nat Rev Microbiol 2003;1:97-105.
4. Jeon CY, Murray MB. *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies*. PLoS Med 2008;5:e152.
5. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Part 1: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization; 1999.
6. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care 2004;27:1047-1053.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Part 1: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med 1998;15:539-553.
8. Fernández-Real JM, Pickup JC. *Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes*. Trends Endocrinol Metab 2008;19:10-16.
9. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. *Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects*. Crit Care Med 2005;33:1624-1633.
10. Citado por: Barach JH. *Historical facts in diabetes*. Ann Med Hist 1928;10:387.
11. Patel JC, de Souza Ch, Jigjini SS. *Diabetes and tuberculosis*. Ind J Tub 1977;24:155-158.
12. Hamid ZA, Rashid MS, Ahmed LB, Amin AM. *Incidence and pattern of infections in diabetes mellitus a retrospective study*. Int J Diab Dev Countries 1994;14:82-84.
13. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch CA. *The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics*. Am J Public Health 1997;87:574-579.
14. Pérez A, Brown HS 3rd, Restrepo BI. *Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas*. Am J Trop Med Hyg 2006;74:604-611.
15. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. *Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics*. Tuberc Lung Dis 1995;76:529-533.
16. Ponce-De-León A, García-García Md Mde L, García-Sancho MC, et al. *Tuberculosis and diabetes in southern Mexico*. Diabetes Care 2004;27:1584-1590.
17. López SE, García SFMC, Valdez VR, et al. *Motivos de hospitalización en pacientes con tuberculosis pulmonar en un hospital de referencia*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2005;18:277-282.
18. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, et al. *Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia*. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:696-700.
19. Sosman MC, Steidl JH. *Diabetic tuberculosis*. AJR 1927;17:625.
20. Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. *Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study*. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:455-461.
21. Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. *Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1738-1740.
22. El-Warraki S. *The pattern and behavior of pulmonary tuberculosis in diabetic patients*. Dis Chest 1963;43:582-586.
23. Jabbar A, Hussain SF, Khan AA. *Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult Pakistani patients with co-existing diabetes mellitus*. East Mediterr Health J 2006;12:522-527.
24. Sánchez HJG, Martínez VRT, Elizondo RG, Álvarez DS. *Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar en el paciente con diabetes mellitus*. RESPYN 2003;4:2.
25. Durán VBR, Franco GE, Tufiño OE, Perea SA. *Diabetes mellitus tipo 2 en adultos con tuberculosis pulmonar*. Rev Med IMSS 2002;40:473-476.
26. Doost JY, Vessal K. *Pulmonary tuberculosis in diabetes mellitus*. Trop Geog Med 1975;27:351-353.
27. Morris JT, Seaworth BJ, McAllister CK. *Pulmonary tuberculosis in diabetics*. Chest 1992;102:539-541.
28. Bacakoglu F, Başoğlu OK, Cok G, Sayiner A, Ateş M. *Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus*. Respiration 2001;68:595-600.
29. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Pérez-Padilla JR, Furuya ME, Villarreal-Velarde H. *Diabetes modifies the male: female ratio in pulmonary tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:354-358.
30. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, et al. *Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis*. Scand J Infect Dis 2008;40:888-893.
31. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, et al; and Nuevo Santander Tuberculosis Trackers. *Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population*. Epidemiol Infect 2007;135:483-491.
32. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, 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.
33. Wang CS, Yang CJ, Chen HC, et al. *Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis*. Epidemiol Infect 2009;137:203-210.
34. Nijland HM, Ruslami R, Stalenoef JE, et al. *Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes*. Clin Infect Dis 2006;43:848-854.
35. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. *Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997*. Chest 2001;120:1514-1519.
36. Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, Gehring AJ, Rojas RE, Torres M. *Human immunity to M. tuberculosis: T*

- cell subsets and antigen processing.* Tuberculosis (Edinb) 2003;83:98-106.
37. Carranza C, Juárez E, Torres M, Ellner JJ, Sada E, Schwander SK. Mycobacterium tuberculosis growth control by lung macrophages and CD8 cells from patient contacts. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:238-245.
 38. Flynn JL, Chan J. Immune evasion by Mycobacterium tuberculosis: living with the enemy. Curr Opin Immunol 2003;15:450-455.
 39. Rivas-Santiago B, Hernández-Pando R, Carranza C, et al. Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. Infect Immun 2008;76:935-941.
 40. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, Sorensen HT. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. Diabetes Care 2007;30:2251-2257.
 41. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Diabetes Care 2005;28:810-815.
 42. Qin X, Goldfine A, Krumrei N, et al. Glycation inactivation of the complement regulatory protein CD59: a possible role in the pathogenesis of the vascular complications of human diabetes. Diabetes 2004;53:2653-2661.
 43. Islam LN, Hossain M, Zahid MSH. Complement mediated bactericidal activity and humoral immune response in type 2 diabetes mellitus. Int J Diabetes & Metabolism 2006;14:92-97.
 44. Chen YH, Lin SJ, Lin FY, et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. Diabetes 2007;56:1559-1568.
 45. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol 1999;26:259-265.
 46. Hill JR, Kwon G, Marshall CA, McDaniel ML. Hyperglycemic levels of glucose inhibit interleukin 1 release from RAW 264.7 murine macrophages by activation of protein kinase C. J Biol Chem 1998;273:3308-3313.
 47. Hedman M, Faresjö M, Axelsson S, Ludvigsson J, Casas R. Impaired CD4 and CD8 T cell phenotype and reduced chemokine secretion in recent-onset type 1 diabetic children. Clin Exp Immunol 2008;153:360-368.
 48. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:97-103.
 49. Elias D, Markovits D, Reshef T, van der Zee R, Cohen IR. Induction and therapy of autoimmune diabetes in the non-obese diabetic (NOD/Lt) mouse by a 65-kDa heat shock protein. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:1576-1580.
 50. Atkinson MA, Holmes LA, Scharp DW, Lacy PE, MacLaren NK. No evidence for serological autoimmunity to islet cell heat shock proteins in insulin dependent diabetes. J Clin Invest 1991;87:721-724.
 51. Mahmoud AA, Cheever AW, Warren KS. Streptozotocin-induced diabetes mellitus and the host-parasite relation in murine schistosomiasis mansoni. J Infect Dis 1975;131:634-642.
 52. Saiki O, Negoro S, Tsuyuguchi I, Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes. Infect Immun 1980;28:127-131.
 53. Yamashiro S, Kawakami K, Uezu K, et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with Mycobacterium tuberculosis. Clin Exp Immunol 2005;139:57-64.
 54. Goto Y, Kakizaki M, Masaki N. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. Tohoku J Exp Med 1976;119:85-90.
 55. Sugawara I, Yamada H, Mizuno S. Pulmonary tuberculosis in spontaneously diabetic goto kakizaki rats. Tohoku J Exp Med 2004;204:135-145.
 56. Wang CH, Yu CT, Lin HC, Liu CY, Kuo HP. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis. Tuber Lung Dis 1999;79:235-242.
 57. Arce-Mendoza A, Rodríguez-de Ita J, Salinas-Carmona MC, Rosas-Taraco AG. Expression of CD64, CD206, and RAGE in adherent cells of diabetic patients infected with Mycobacterium tuberculosis. Arch Med Res 2008;9:306-311.

Correspondencia:

Dra. Martha Torres Rojas,
Departamento de Microbiología,
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia
Sección XVI. México, D.F., 4080.
Conmutador 5666 45 39,
extensión 5117
Correo electrónico:
marthatorres98@yahoo.com