



## Reactividad al derivado proteínico purificado (PPD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según tiempo de diagnóstico

Fausto González Villagrán,\* Nayeli Gabriela Jiménez Saab,\* N Palacios Jiménez,\* José Juan Lozano Nuevo,\* Alberto Francisco Rubio Guerra\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la relación entre la diabetes mellitus y la tuberculosis pulmonar (TBP) se ha conocido por más de 2000 años, con una incidencia de tuberculosis en pacientes diabéticos entre 1.6 y 2.8%. Esta enfermedad es 10 veces más común en pacientes diabéticos. En la diabetes mellitus el sistema inmunológico es uno de los más afectados. La función de los linfocitos T puede determinarse mediante la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada utilizando diferentes antígenos frente a los que la mayoría de las personas están sensibilizadas, uno de éstos es el PPD que, al evolucionar la diabetes mellitus, probablemente muestre menor reactividad a la misma por menor capacidad inmunológica.

**Objetivo:** conocer la respuesta al derivado proteínico purificado en la población diabética según el tiempo de diagnóstico de la misma, e identificar si, de acuerdo con el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus, existe una menor reactividad a la intradermoreacción.

**Material y métodos:** se evaluaron 140 pacientes a quienes se aplicó en el antebrazo 0.1 mL de PPD (5 UT) marcando el sitio de la intradermoreacción, y realizando la lectura a las 72 y 96 horas de la aplicación con una regla graduada en mm.

**Resultados:** en los 140 pacientes se encontró una media de edad de 52.7 años para los pacientes diabéticos, y 48.5 para el grupo control. La media general de reacción al PPD en diabetes mellitus fue de 6.6 (IC = 5.4-7.7) y para los controles 11.92 (IC = 10.5-13.3). La T student 5.84 ( $p = <0.05$ ).

**Conclusiones:** se observó una disminución franca de la reactividad al PPD en pacientes diabéticos conforme avanza el tiempo de evolución de la enfermedad, lo que indica que existe un deterioro gradual en la repuesta inmunológica de tipo celular. Si esta prueba cutánea se aplicara a todos los pacientes diabéticos se podría detectar el inicio del deterioro inmunológico.

**Palabras clave:** diabetes, tuberculina.

### ABSTRACT

**Background:** The association of diabetes mellitus and the lung tuberculosis (TBP) has been known for more than 2000 years, tuberculosis incidence in diabetic patients is reported of 1.6-2.8%; this illness is ten times more common in diabetic patients. In diabetes mellitus immunologic system is one of the most affected ones. The function of the lymphocytes T can be determined by means of the cutaneous test of slowed hypersensitivity using different antigens in front of those most of people are sensitized, one of these is PPD, which probably shows a smaller reactivity to the same one for smaller immunologic capacity when evolving the diabetes mellitus.

**Objectives:** To know the response to purified protein derivative in diabetic patients second to the time of diagnosis, and to identify if according to the time of diagnosis of diabetes mellitus there is a lesser reactivity to intradermoreaction.

**Material and methods:** 140 patients were evaluated, who were applied in the forearm 0.1 mL of PPD (5 UT) marking the place of the intradermoreaction, and carrying out reading at the 72 h and 96 h of the application with a rule graduated in mm.

**Results:** In the 140 diabetic patients the mean age was of 52.7 years and in control group it was of 48.5 years. The general mean of reaction to the PPD in diabetes patients was of 6.6 (IC = 5.4-7.7) and for the controls 11.92 (IC = 10.5-13.3). The T student 5.84 ( $p = <0.05$ ).

**Conclusions:** A frank decrease was observed from the reactivity to the PPD in diabetic patients according to time of evolution of the illness, indicating that a gradual deterioration exists in the immunologic response of cellular type. When being applied this cutaneous test in all the diabetic patients it is possible to detect the beginning of the immunologic deterioration.

**Key words:** diabetes, tuberculin skin.

\* Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán, SSDF.

57543939. E-mail: clinhta@hotmail.com

Recibido: agosto, 2005. Aceptado: septiembre, 2005.

Correspondencia: Dr. Fausto González Villagrán. Plan de San Luis s/n esq. Bandera, Col. Ticomán, CP 07330, México, DF. Tel./fax:

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

La tuberculosis es una enfermedad contagiosa producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Descrita desde épocas muy remotas (Hipócrates en el año 400 aC la describía como una enfermedad hereditaria), a lo largo de la historia se dieron tratamientos diversos (colapso toracoplástico, neumotórax extrapleural, etc.) hasta llegar al que actualmente conocemos; sin embargo, a pesar de los múltiples avances en el conocimiento de esta enfermedad, en México aún tiene una alta prevalencia.<sup>1,2,3</sup> El riesgo anual se estima de 0.5 a 1%. Una persona infectada tiene 5 a 10 % de probabilidades de tener tuberculosis activa durante su vida; así, si una fuente de infección no se trata, infecta en promedio a 10 personas por año.<sup>4</sup> Es bien conocida la asociación de tuberculosis con otro tipo de enfermedades donde se encuentra afectada la respuesta inmune Th 1 y Th 2.<sup>5</sup> La diabetes es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes que se distingue por alteraciones metabólicas y complicaciones en el largo plazo, afecta numerosos sistemas orgánicos, entre ellos al sistema inmunológico que, al deteriorarse, predispone a la infección por agentes del tipo de las micobacterias.

La relación entre diabetes mellitus y tuberculosis se ha conocido por más de 2000 años: antes del siglo XX, si el paciente diabético no sucumbía por coma diabético, entonces moría por tuberculosis. En el siglo XIX, la tuberculosis fue reconocida como la principal causa de muerte en pacientes diabéticos, con evidencia de estudios *post mortem* en más del 50% de las necropsias de los pacientes diabéticos. Justo después de la introducción de la terapéutica con insulina, continuó reportándose un incremento de la tuberculosis concomitante con diabetes, incluso tres veces más frecuente en pacientes diabéticos que en no diabéticos.

En 1934 Root reportó una incidencia de tuberculosis en pacientes diabéticos entre 1.6 y 2.8%; asimismo, la tuberculosis fue 10 veces más común en pacientes diabéticos jóvenes comparada con jóvenes no diabéticos.<sup>6,7</sup> Nichols, en un estudio de diabetes mellitus efectuado en pacientes jóvenes tuberculosos, postuló que puede esperarse una relación recíproca siempre que las dos enfermedades estén asociadas.<sup>8,9,10</sup>

Actualmente, se reporta que la interrelación entre diabetes mellitus y tuberculosis en personas hispano-americanas tiene mayor incidencia en sujetos de 25 a 54 años. El riesgo

estimado de padecer tuberculosis atribuido a diabetes mellitus asciende a 25.2%, cifra equivalente a la infección tuberculosa atribuida por VIH (25.5%).

La mayor prevalencia de tuberculosis en pacientes diabéticos puede explicarse por el deterioro de la respuesta inmunitaria en dichos pacientes. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* causa respuesta del tipo Th 1 (activación de macrófagos y fagocitosis del germen); asimismo, existe evidencia de respuesta Th 2 (producción elevada de IL-10 en linfocitos periféricos, con producción de anticuerpos y concentraciones bajas de IFN  $\gamma$ ).<sup>11,12</sup> Dichas respuestas inmunitarias se ven modificadas en pacientes diabéticos. En un estudio de Koziel y col., se reporta que las anormalidades inmunitarias que predisponen a infecciones pulmonares en pacientes diabéticos se deben a una disfunción celular mediada por linfocitos T, con disminución en la producción de linfocinas, que puede demostrarse mediante las reacciones de hipersensibilidad tardía, tales respuestas son disminuidas o, bien, anérgicas. También se ha mencionado disminución en la capacidad funcional de polimorfonucleares (PMN), como el proceso de migración que disminuye principalmente durante los episodios de hiperglucemia y trastornos ácido base.<sup>13,14</sup> Es así que, en caso de infección en un paciente diabético, el número de polimorfonucleares frecuentemente es menor que en sujetos no diabéticos; asimismo, la quimiotaxis que induce el movimiento direccional de PMN y monocitos hacia el sitio donde se lleva a cabo una reacción antígeno-anticuerpo, como la opsonización, es deficiente en los pacientes con diabetes mellitus en donde la fagocitosis y la ulterior destrucción del germen fagocitado se ven dificultadas.

El derivado proteínico purificado (PPD) puede ser utilizado para medir de manera indirecta la función de los linfocitos T; en particular, al realizar la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada. Debido a la alta incidencia de infección tuberculosa, la respuesta a dicho derivado se espera casi en el 100% de los mexicanos.

Es importante conocer si, en la diabetes mellitus bajo control metabólico, existe deterioro de la inmunidad mediada por linfocitos T y si esta respuesta está más afectada conforme evoluciona el padecimiento<sup>15</sup> ya que dicho deterioro progresivo pudiera repercutir en mayor morbilidad y mortalidad por causas infecciosas en los pacientes diabéticos mexicanos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 18 años, con cifras de glucosa preprandial menor a 130 mg/dL y posprandial menor a 180 mg/dL. Se excluyeron pacientes diabéticos tipo 1, con datos de desnutrición ( $IMC \leq 18$ ), con insuficiencia renal en fase terminal o creatinina mayor a 2 mg/dL, que utilizaran esteroides, o calcioantagonistas, o bien que tuvieran descontrol metabólico. El grupo control fue tomado de personas sin ningún padecimiento diagnosticado en el momento de la aplicación del PPD, pareando según edad y género 1:1 al grupo de casos (diabéticos).

Se aplicaron a todos los sujetos incluidos en el estudio 5 UT de PPD con una aguja calibre 0.25 (0.1 mL) en la cara ventral externa del antebrazo izquierdo, a las 72 y 96 horas de la aplicación se realizó la medición en mm. En los sujetos con anergia (menos de 2 mm de respuesta) se aplicó nuevamente 14 días después para determinar la reactividad (efecto Booster).

### Análisis estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central, así como comparación de medias de ambos grupos y T de Student pareada.

## RESULTADOS

De enero del 2002 a enero del 2003 se captaron 70 pacientes diabéticos tipo 2 bajo control metabólico que acudían a sus consultas al Hospital General de Ticomán. Se reunieron durante este tiempo 70 sujetos sanos con edades similares e igual sexo que los individuos del grupo de casos.

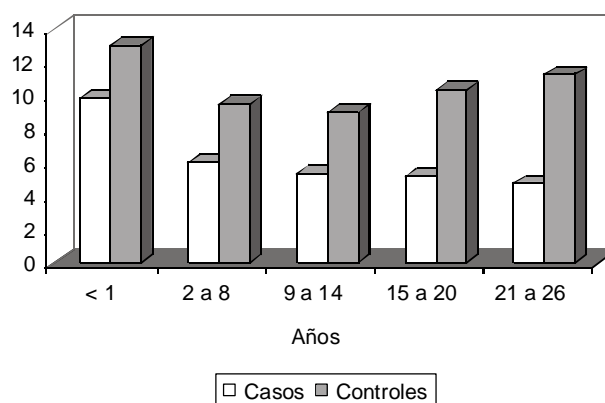
Las edades de los sujetos incluidos fluctuaron de 27 a 83 años con media de edad para el grupo de diabéticos de 52.7 años y para el grupo control de 48.7 años. El 60% del grupo de diabéticos fueron del sexo femenino al igual que en el grupo control. Se dividieron en 5 grupos según el tiempo de diagnóstico de diabetes: de reciente diagnóstico hasta 1 año (grupo 1); de 1 año más un día a 8 años (grupo 2); de 8 años más 1 día a 14 años (grupo 3); de 14 años más un día a 20 años (grupo 4); de 20 años ó más (grupo 5) (cuadro 1 y figura 1).

La media aritmética general de la respuesta al PPD en el grupo de diabéticos fue de 6.1 mm (IC 5.4-7.7), un

ET de 0.56, mientras que en el grupo control fue de 11.4 mm (10.36-13.36) con un ET de 0.71, calculando una T de Student de 5.81 con una  $p < 0.05$ .

**Cuadro 1.** Datos generales de la población estudiada

Datos basales	Diabetes mellitus N = 70	Controles N = 70
Hombre /mujer	28/42	28/42
Media de edad	52.7±2	48.7±2
IMC	25 ± 2	23.6 ± 2
Grupo 1	6	6
Grupo 2	24	24
Grupo 3	19	19
Grupo 4	18	18
Grupo 5	3	3



**Figura 1.** Comparación de medias aritméticas entre diabéticos (casos) y sujetos sanos (controles), de acuerdo con el tiempo de diagnóstico.

**Cuadro 2.** Promedio en milímetros de la respuesta al PPD según el tiempo de diagnóstico de la DM en comparación con el grupo control (cuadro 2).

Tiempo de diagnóstico	Diabetes mellitus	Controles
Grupo 1	9.3 mm	13 mm
Grupo 2	6.08 mm	9.5 mm
Grupo 3	5.3 mm	9.1 mm
Grupo 4	5.2 mm	11.4 mm
Grupo 5	4.83 mm	14 mm

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos parecen indicar que la respuesta al PPD disminuye progresivamente conforme

aumenta el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus, lo cual pudiera reflejar la disfunción inmunológica progresiva de las células T que puede ocurrir de manera independiente a la existencia de descontrol metabólico.

Sin embargo, debido al diseño del presente estudio y la falta de seguimiento del control metabólico con un índice confiable, como la hemoglobina glucosilada, no podemos afirmar con certeza que los pacientes aquí incluidos no tuvieran cierto descontrol crónico, puesto que las mediciones realizadas para su inclusión (glucosa preprandial y posprandial) sólo indican el control en el momento de realizarse el presente estudio, sin poder inferir más datos. De antemano, se sabe que para determinar en forma completa la respuesta inmunológica de tipo celular es necesario el recuento de linfocitos y determinaciones de inmunoglobulinas para conocer de manera exacta el estado inmunológico del paciente, lo que será tema de investigaciones posteriores.

Aún con las deficiencias del presente estudio es posible afirmar, con base en los resultados obtenidos, que sí existe diferencia significativa en la respuesta de hipersensibilidad tardía determinada por la prueba de PPD en los pacientes diabéticos en comparación con personas no diabéticas y que dicha diferencia en la respuesta parece irse agravando conforme se tienen más años de diagnóstico de la enfermedad, lo cual deberá tomarse en cuenta para implantar medidas preventivas que disminuyan el riesgo de procesos infecciosos que aumenten la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes diabéticos.

## CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es una de las enfermedades endocrinológicas más frecuentes en la actualidad, tiene una gran gama de manifestaciones clínico-

bioquímicas y complicaciones crónicas que afectan a múltiples órganos y sistemas; entre éstos, el sistema inmunológico con disfunción crónica y progresiva de la respuesta celular mediada por células T; lo cual se pudo corroborar con menor respuesta al PPD de manera progresiva conforme aumentaban los años de diagnóstico de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Hersfield E, et al. Tuberculosis: a comprehensive international approach. Marcel Dekker Inc, 1993;66:1-19.
2. Griffin J, Mackintosh L, Sobbe A, et al. Vaccine protocols to optimise the protective efficacy of BCG. *Tuber Lung Dis* 1999;79:135-43.
3. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993;119:400-10.
4. Pablos MA, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997;87:574-9.
5. Bonnie S, et al. The case against testing as routine adjunct to tuberculin skin testing. *JAMA* 2000;283:2003-7.
6. Mugusi F, Swai AB, Alberti KG, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. *Tubercle* 1990;71:271-6.
7. Kim S. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle and Lung Dis* 1995;76:529-33.
8. Zack M. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1973;108:1164-9.
9. Oluboyo P, et al. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:135-8.
10. Schuyler M, Niewoehner D, Inkley S, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Resp Dis* 1976;113:37-41.
11. Erix J. Tuberculin skin test reactivity anergy and HIV, Infection in hospitalized patients. *Am J Med* 1996;100:186-92.
12. Vincent L, et al. BCG vaccination and interpretation of purified protein derivate. *Test Result* 1997;133:916-7.
13. Sandler M. Is the lung a "target organ" in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990;150:1385-8.
14. Bagdade J. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled. *Diabetes* 1974;23:9-15.
15. Pérez GC, Vargas MH, Torres CA, Villarreal VH, et al. Does aging modify pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999;116:961-7.