



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

“Evaluación de la respuesta inmune celular mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes comparada con pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes.”

TÉSIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. Perla Xochitl Basaldua Zaragoza

TUTOR: Tutora: Dra Alendra Renata Baez Saldaña

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARGARITA FERNANDEZ VEGA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA
JEFA DE SERVICIO CLINICO 3
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMESEADES RESPIRATORIAS

DEDICATORIA:

A MARIA FERNANDA BASALDUA ZARAGOZA; MI HIJA.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias A María Fernanda Basaldua Zaragoza, Mi hija, que desde antes de nacer ha sido mi mayor inspiración y único motivo para mantenerme de pie y seguir esforzándome para ser el mejor ejemplo, Gracias a Dios por darme vida y salud para lograr lo propuesto en esta etapa de mi vida, Gracias a mi Familia, Mis padres; Antonia Zaragoza Centeno y Eduardo Basaldua Torres, Mis guías y mis mejores maestros desde el primero y se que hasta el último de mis días, Mis Hermanos Leonor Basaldua Zaragoza, Claudia Basaldua Zaragoza y Eduardo Basaldua Zaragoza, por acompañarme y apoyarme desde que tengo uso de razón, por sus alientos y todos los momentos de alegrías y desvelos compartidos, Gracias a Mario Alberto Martínez Plata, Esposo y amigo incondicional, por todo su apoyo a pesar de las adversidades. Gracias a la Dra Alejandra Renata Baez Saldaña, Jefa de servicio Clínico 3 INER, sin usted este proyecto no habría sido posible, de ante mano le reitero mi entera gratitud y gran admiración por el amor tan grande a su trabajo, sin duda un gran ejemplo a seguir.

INDICE

| | Página |
|---------------------------------|---------------|
| Abreviaturas | 5 |
| Resumen | 6 |
| Introducción | 8 |
| Justificación de la Tesis | 12 |
| Objetivo de la Tesis | 13 |
| Material y métodos | 14 |
| Análisis estadístico | 19 |
| Resultados | 21 |
| Discusión | 23 |
| Conclusiones | 25 |
| Bibliografía | 26 |
| Anexos | 27 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------|--|
| DM | Diabetes Mellitus |
| TBPCB | Tuberculosis Pulmonar comprobada bacteriológicamente |
| PPD | Derivado Proteico Purificado |
| PMN | Polimorfonucleares |
| IMC | Índice de Masa Corporal |

RESUMEN

Introducción: En México la diabetes mellitus y la tuberculosis son enfermedades que coexisten como graves problemas de salud pública, cuya magnitud y trascendencia son considerables y reconocidas como tales en el Programa Nacional de Salud.⁽¹⁾ Existen pocos estudios para estimar el impacto de la diabetes sobre la tuberculosis en la población general. La asociación entre ambos padecimientos se ha documentado por una mayor frecuencia de tuberculosis en pacientes diabéticos en comparación con no diabéticos así como por una incidencia más elevada de diabetes en pacientes con tuberculosis. Se sabe que el papel de la inmunidad mediada por células T y macrófagos juega el papel principal en la protección contra TB. Existe evidencia de que la mayor susceptibilidad de los pacientes con diabetes a la tuberculosis tiene su explicación en deficiencias de la inmunidad innata y adquirida, las cuales son más acentuadas cuando la diabetes está mal controlada.

Hasta donde nosotros sabemos, no hay estudios sobre la respuesta inmune celular medida mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes.

Objetivo: Comparar la respuesta inmune celular mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes. Identificar la asociación entre el nivel de respuesta a la prueba tuberculínica PPD y el nivel de glucosa sérica, índice de masa corporal y número de monocitos circulantes, en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes.

Material y Métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes consecutivos con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar comprobada bacteriológicamente (TBPCB) de recién diagnóstico (no más de un mes) y diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con TBPCB sin diabetes tipo 2, de Marzo 2012 a Abril 2013 en el INER. Mayores de 20 años. Se excluyeron a los pacientes con Tuberculosis por Mycobacterias no tuberculosas. Cualquier tipo de tuberculosis extrapulmonar y coinfección por VIH. Se les aplicó el PPD-S por la técnica de Mantoux siguiendo las recomendaciones internacionalmente establecidas, la lectura se realizó a las 72 horas después de la aplicación mediante regla graduada en mm. Mediante análisis de correlación de Spearman se evaluó la asociación entre el nivel de respuesta a la prueba tuberculínica PPD y el nivel de glucosa sérica, tiempo de la enfermedad, tiempo de la diabetes, índice de masa corporal y número absoluto y porcentaje de monocitos y linfocitos circulantes, en la población total, en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y en pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes.

Mediante análisis de regresión logística bivariada se evaluó la asociación entre PPD \geq de 10 mm y el nivel de glucosa sérica, tiempo de la enfermedad, tiempo de la diabetes, índice de masa corporal y número absoluto y porcentaje de monocitos y linfocitos circulantes, en la población total, en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y en pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes.

Resultados: incluimos para el análisis un total de 148. La edad promedio de la población total de estudio fue de 41 años, con un predominio de mujeres en la

población total, El 12.6 % de la población total presentaba tabaquismo, predominando en el grupo de TBP sin DM, La reactividad de la prueba tuberculínica PPD presento un promedio de 12 mm en la población total, con una mediana de 14 (IC 8-18 mm), sin presentarse diferencias en los valores de induración en ambos grupos, con una mediana de 14 en el grupo TBP con DM (IC 11-19) y una mediana de 14 mm en el grupo TBP sin DM (IC 7-17) con un valor de p 0.66, con un valor máximo de 24 mm y 31 mm respectivamente.

A diferentes grupos de cohorte se obtuvo una frecuencia de reactividad en la población total de 0-4mm: 24 %, 5-9 mm: 76%, 10-14 mm: 74%, 15-68 mm: 48 %. Sin presentarse diferencias significativas en ambos grupos

Conclusiones: La distribución de frecuencias en los grupos de estudio demuestra una distribución bimodal dada por el numero de sujetos que no presentan reactividad a la prueba tuberculínica.

La respuesta inmune de tipo celular evaluada mediante la prueba tuberculínica PPD fue igual en los pacientes con TBP y DM y TBP sin DM

No hubo asociación entre el grado de reactividad a la prueba tuberculínica y las variables estudiadas (duración de la enfermedad, duración de la DM, IMC, linfocitos circulantes.)

Hay una asociación modesta entre el grado de reactividad a la prueba tuberculínica y la cuenta absoluta y relativa de monocitos circulantes.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pulmonar humana es una enfermedad infecto contagiosa causada por el bacilo *M. tuberculosis*, A pesar de su descubrimiento hace más de 100 años, y la disponibilidad de medicamentos eficaces durante más de 50 años, sigue habiendo una serie de retos formidables para su control. Por lo cual es importante la comprensión de los factores genéticos e inmunológicos que influyen en la susceptibilidad humana hacia la infección, lo que podría conducir a nuevos conocimientos y al desarrollo de avances en el diagnóstico para orientar el tratamiento a los que están en riesgo de desarrollar la enfermedad activa.^{3,5}

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que afecta a todo el mundo, por lo que constituye un serio problema de salud pública, ya que es la segunda causa mundial de mortalidad, después del SIDA, causada por un agente infeccioso. Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud para el 2010, 8.8 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.4 millones murieron por esta causa. Más del 95 % de las muertes por TB ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos.^{1,2,3}

En México se reportaron 18.848 casos nuevos de TB en todas sus formas, de las cuales el 81.6 % correspondió a la forma pulmonar, 1.6 % meníngea, 5.7 % ganglionar y 11.1 % a Diabetes Mellitus. Se presentó curación en el 82.3 % de la población afectada.^{1,2,3}

En México, se ha documentado que tanto la diabetes como la tuberculosis representan graves problemas de salud pública. La diabetes ha presentado tendencia ascendente en los últimos años incrementándose en la población adulta desde una prevalencia de 6.7% en 1993 a 8.1 % en 2000. En el año 2010 la prevalencia de diabetes tipo 2 en adultos de 20 a 79 años de edad fue de 6.6% y 20% en los de 60-69 años. La tuberculosis permanece como una situación problemática con tasas estimadas de 20 casos por 100,000 habitantes. En México, coexisten por lo tanto, dos problemas cuya magnitud y trascendencia son considerables y reconocidos como tales en el Programa Nacional de Salud. La asociación entre ambos padecimientos se ha documentado por una mayor frecuencia de tuberculosis en pacientes diabéticos en comparación con no diabéticos así como por una incidencia más elevada de diabetes en pacientes tuberculosos.^{2,4} En particular, la tuberculosis se ha descrito como causa de la muerte en un número cada vez más creciente de pacientes diabéticos.⁴

Recientemente en una revisión sistemática que abarcó de 1965 a 2007 se identificaron 13 estudios observacionales que incluyeron un total de 1,786,212 participantes y 17,698 casos. Los resultados demostraron que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron un riesgo incrementado de padecer tuberculosis (3.11 (IC95% 2.27 a 4.26)). Uno de estos trece estudios fue realizado en México, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud, 2000 y de un estudio de base poblacional de pacientes con tuberculosis pulmonar.^{4,6} En algunos estudios se ha demostrado la asociación entre la tuberculosis y la diabetes, enfermedades crónicas clasificadas en grupos distintos (infecciosas y

metabólicas respectivamente) ambas prioritarias por su magnitud y trascendencia. Múltiples estudios demuestran que la DMT2 se encuentra fuertemente asociada a tuberculosis en población mexicana y en americanos de origen hispano. Estas observaciones son de gran importancia científica en el ámbito de la salud pública, indicativos de un desequilibrio de la respuesta inmune en pacientes con DMT2, y de la importancia de la identificación de factores de riesgo genético y ambientales asociados al control de los pacientes con DT2 en comunidades expuestas a tuberculosis y de alta prevalencia a DMT2.⁴

La primera línea de defensa posterior a la inhalación de la micobacteria son los macrófagos alveolares (MA) y este primer contacto es crucial ya que va a definir el control de la infección o el desarrollo de la enfermedad, M. tuberculosis utiliza diferentes vías de entrada a los macrófagos alveolares a los macrófagos alveolares, ya que promueve su propia fagocitosis a través de diferentes receptores presentes en la superficie de estos. Posterior a la fagocitosis, M. Tuberculosis es incluida en un fagosoma para formar el fagolisosoma, donde, es destruida por los mecanismos bactericidas y proteolíticos de los macrófagos con la consecuente generación de péptidos y otros antígenos.³

El control de la infección requiere una respuesta inmune protectora, este tipo de respuesta inmunológica incluye la participación de macrófagos alveolares, linfocitos T (CD4, CD8 y natural killer) con la producción de citocinas como interleucinas 12 (IL12), Interferón-gamma (por sus siglas en inglés IFN- γ), interleucina 18 (IL18) y factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) que tiene un papel muy importante en la migración de las diferentes subpoblaciones celulares al sitio de infección. Asimismo, de quimiocinas como: RANTES, MCP-1, MIP-1 α e IL-8 que tienen un papel muy importante en la migración de las diferentes subpoblaciones celulares al sitio de infección para la formación del granuloma^{6,7,8}

Diversos aspectos de la inmunidad se encuentran alterados en los pacientes con DM. La inmunidad innata parece ser la más afectada. La función de los leucocitos PMN está deprimida, además la adherencia, la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción intracelular están disminuidas. La inmunidad celular adaptativa también se ve afectada en los pacientes diabéticos, con una disminución de la respuesta proliferativa linfocítica a estímulos y a algunos patógenos.⁸

Aunque las bases inmunológicas para este fenómeno no están entendidas claramente, se sabe que el papel de la inmunidad mediada por células T y macrófagos juegan el papel principal en la protección contra TB.⁸ Sin embargo aunque son pocos los estudios que han investigado la inmunidad celular en pacientes diabéticos han mostrado que, presentan inmunidad celular deprimida, evidenciado por una disminución en el número de células T y de su capacidad de proliferar in vitro en respuesta a estímulos antigénicos.^{5,6}

Así mismo estudios experimentales han demostrado que tanto la función de las células T y de los macrófagos se encuentra comprometida en diabetes.⁵ Un incremento del TNF alfa está directamente relacionado con el índice de masa corporal, hiperinsulinemia y por ende resistencia a la insulina al interferir con

las vías de señalización de la insulina e influenciar la síntesis de diversas citocinas.^{7,8,9}

La protección contra la TB depende de la producción de interferón gamma e IL2 por linfocitos CD4+ y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa por macrófagos activados.⁵ Los pacientes con diabetes tienen varios defectos en los mecanismos de la respuesta inmune que afectan la inmunidad innata y adquirida; tienen disminuida la migración, fagocitosis, destrucción intracelular y la quimiotaxis, lo cual puede ser debido al decremento en la fluidez de la membrana de los polimorfonucleares.⁷

La hiperglicemia altera las capacidades fagocíticas de los leucocitos polimorfonucleares. Estas disfunciones celulares se corrigen cuando se logra mejor control de la DM.^{10,11}

Existen pocos estudios sobre las alteraciones inmunológicas en pacientes con tuberculosis y con DM. En la mayoría de los estudios se ha encontrado que los pacientes con TB y DM tienen activación disminuida de los macrófagos alveolares, y niveles más bajos de producción de interferón gamma por linfocitos T CD4+ que los pacientes no-Diabéticos, alteraciones que se normalizaron después del tratamiento para TB.^{12,13,14} Lo cual pudiera indicar que éstas deficiencias precedieron a la tuberculosis.^{13,16} Sin embargo hay otro estudio que demuestra exactamente lo contrario, es decir niveles incrementados de IFN γ en sujetos con TB y diabetes.^{15,18}

Los pacientes con diabetes tienen niveles disminuidos de factor 3 del complemento y niveles más bajos de producción de interferón gamma por linfocitos T CD4+ que los pacientes no-Diabéticos, alteraciones que se normalizaron después del tratamiento para TB.^{12,13}

En ratones diabéticos expuestos a una dosis pequeña de *Mycobacterium tuberculosis* virulento por vía inhalada, se demostró que los linfocitos T específicos productores de IFN-gamma, llegan retrasados a los ganglios linfáticos comparado con los ratones controles. Así mismo, el reclutamiento de estas células en el pulmón y su capacidad de respuesta dependiente de IFN-gamma, igualmente está retrasada, lo anterior debido a la disminución de niveles de quimiocinas CCL2 y CCL5,²⁰ También se ha demostrado que los ratones con hiperglucemia crónica presentan un retraso en la iniciación de la respuesta inmune adaptativa que se traduce en una disminución de la producción temprana de IFN-gamma, resultando en una carga bacilar elevada de MTB en el pulmón.²¹

Por otra parte se ha demostrado que el control glucémico influye en la producción de citocinas intracelulares, y puede contribuir a la susceptibilidad a infecciones en pacientes diabéticos.²²

En conclusión existe evidencia de que la mayor susceptibilidad de los pacientes con diabetes a la tuberculosis tiene su explicación en deficiencias de la inmunidad innata y adquirida, las cuales son más acentuadas cuando la diabetes está mal controlada.

Hasta donde nosotros sabemos, no hay estudios sobre la respuesta inmune celular medida mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes.

En general, las intradermorreacciones se utilizan como prueba de respuesta de inmunidad celular posterior a la exposición al antígeno.²⁵

La prueba tuberculínica PPD es una intradermorreacción que es una forma de respuesta a antígeno soluble por exposición previa al microorganismo infectante.²³ En una persona previamente infectada, las células T de memoria al reconocer el antígeno se activan y secretan IFN γ que a su vez activa macrófagos para producir TNF α e IL-1. A las 48 hs hay un infiltrado celular en la dermis que está constituido por monocitos 80-90%, linfocitos y macrófagos.^{26,27}

JUSTIFICACIÓN

A pesar de las estrategias para el control de la tuberculosis, ésta enfermedad persiste como un problema de salud pública no sólo en México, sino a nivel mundial, es por ello, que surge la necesidad de incrementar los esfuerzos para identificar tanto los determinantes individuales y ambientales de esta enfermedad. Desde principios del siglo XX, hay evidencias de que la diabetes se asocia positivamente a tuberculosis, y al respecto hay evidencias en población mexicana.

El desarrollo del presente estudio, permitirá añadir conocimiento sobre las causas inmunológicas que pudieran explicar la mayor propensión de los pacientes diabéticos a padecer TB. En base a una metodología sistematizada y basada en el método científico.

Hasta donde nosotros sabemos, no hay estudios sobre la respuesta inmune celular medida mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes.

Es importante identificar factores de riesgo genético y ambientales asociados al control de los pacientes con DM T2 en comunidades expuestas a tuberculosis y de alta prevalencia a DM T2.

OBJETIVOS

- 1) Comparar la respuesta inmune celular mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes.
- 2) Identificar la asociación entre el nivel de respuesta a la prueba tuberculínica PPD y el nivel de glucosa sérica, índice de masa corporal y número de monocitos circulantes, en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes.

HIPOTESIS

La respuesta inmune celular medida mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes será menor en comparación a los pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes.

MATERIAL Y METODOS

Diseño, pacientes, lugar y período de estudio.

Estudio prospectivo transversal de pacientes consecutivos con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar comprobada bacteriológicamente (TBPCB) y diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con TBPCB sin diabetes tipo 2, de Marzo 2012 a Abril 2013 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Los pacientes fueron reclutados de la clínica de tuberculosis tanto de hospitalización como de la consulta externa. Se les invitó a participar y se les explicó los objetivos del estudio. Se les aplicó un cuestionario estandarizado para medir las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio.

El muestreo fue no aleatorio y por conveniencia, los pacientes se invitaron a participar el estudio e ingresaron al mismo en forma consecutiva.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con tuberculosis pulmonar comprobada bacteriológicamente mediante baciloscopia y/o cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, con diabetes tipo 2 y sin diabetes tipo 2
- De reciente diagnóstico (no más de un mes).
- Que acepten participar y firmen la hoja de consentimiento informado
- De 20 años de edad en adelante.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Tuberculosis por *Mycobacterias* no tuberculosas.
- Cualquier tipo de tuberculosis extrapulmonar.
- Coinfección por VIH.

Calculo del tamaño de la muestra

$$N = \frac{2 (Z_a + Z_b)^2 s^2}{d^2}$$

42 sujetos por grupo (potencia 0.90)

30 sujetos por grupo (potencia 0.80)

$$Z_a = 0.05$$

$$Z_b = 0.90$$

$$S^2 = 49$$

$$D^2 = 5 \text{ mm}$$

Hipótesis bilateral

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACIÓN, INSTRUMENTOS A UTILIZAR Y METODOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS DATOS

A los pacientes se les aplico el PPD-S por la técnica de Mantoux siguiendo las recomendaciones convencionalmente establecidas la lectura se realizó a las 72 horas después de la aplicación ²⁴

Técnica de aplicación del PPD

- Técnica de Mantoux
 - 0.1 ml PPD, jeringa graduada en décimas, aguja 27 (insulina)
 - Intradérmica (cara ventral del antebrazo)
 - Elevación pálida de 6-10 mm
 - Lectura entre las 48-72 hs
 - Se consideró la induración, no el eritema
 - Palpación o técnica del bolígrafo
 - Regla graduada en mm anotar la medida
 - No se menciona el resultado de la prueba positiva o negativa

Todos los pacientes recibieron el tratamiento antituberculosis acorde al programa nacional de tuberculosis y la Norma Oficial Mexicana para el tratamiento de la tuberculosis.

DEFINICIONES

Diabetes tipo 2

Se considerará diabetes si el paciente cuenta con al menos uno de los siguientes criterios:

Hiperglucemia definida por un valor de glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dl.

El paciente proporcione el antecedente de diabetes en su historia clínica y/o al momento del ingreso refiera que recibe insulina o se trata con hipoglucemiantes orales. O pacientes que no reportan diabetes, pero tienen hiperglucemia al momento del diagnóstico. En concordancia con las guías nacionales y tomando en cuenta la edad nosotros estimamos que al menos el 95% de estos casos tienen diabetes tipo 2.²⁸

VARIABLES A ESTUDIAR

Variable desenlace:

Tamaño de la induración de la prueba tuberculínica PPD

Variables independientes:

Edad, el estatus de diabetes niveles de glucosa sérica, sociodemográficas, características clínicas (comorbilidad, síntomas, tiempo de padecimiento), antecedentes de vacunación, número total de monocitos circulantes, obesidad (IMC >30 Kg/m²) y desnutrición (IMC < 18.5 Kg/m² para mujeres y para hombres < 20 Kg/m²)²⁹

En los diabéticos: historia de diabetes:

Edad de inicio de la diabetes, años con diabetes, glucemia, Complicaciones de la diabetes (neuropatía, nefropatía, retinopatía, insuficiencia arterial de miembros inferiores, etc).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron en promedio y desviación estándar o mediana (intervalo intercuartil).

Las comparaciones entre dos grupos con estadística paramétrica (prueba de T) o no paramétrica (U-Mann Whitney) de acuerdo a la distribución de las variables.

Para la comparación de frecuencias la prueba de Ji². Las diferencias se evaluaron entre los participantes con respecto a la presencia o ausencia de diabetes

Mediante análisis de correlación de Spearman se evaluó la asociación entre el nivel de respuesta a la prueba tuberculínica PPD y el nivel de glucosa sérica, tiempo de la enfermedad, tiempo de la diabetes, índice de masa corporal y número absoluto y porcentaje de monocitos y linfocitos circulantes, en la población total, en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y en pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes.

Mediante análisis de regresión logística bivariada se evaluó la asociación entre PPD \geq de 11 mm y el nivel de glucosa sérica, tiempo de la enfermedad, tiempo de la diabetes, índice de masa corporal y número absoluto y porcentaje de monocitos y linfocitos circulantes, en la población total, en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y en pacientes con tuberculosis pulmonar sin

CONFIDENCIALIDAD

El formato de Consentimiento Informado contiene la información precisa explicando los objetivos del estudio, beneficios al paciente, y sus derechos, todo de acuerdo a la ley General de Salud en materia de investigación y estará autorizado por la Comisión de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Este formato será firmado por el participante, previa lectura y explicación del mismo por parte de los investigadores responsables del proyecto, además firmaran dos testigos. La firma de este formato, será obtenida por el investigador responsable del estudio en el momento de que el participante sea elegible para el estudio y previo a su reclutamiento.

Confidencialidad.- Todos los registros serán guardados en un lugar seguro. Debido a la naturaleza de los datos, el mantener la confidencialidad de la información clínica es una alta prioridad. Los cuestionarios serán colocados en estantes accesibles solo a personal seleccionado. Los archivos computarizados tienen únicamente códigos de identificación, las claves solo son accesibles para los investigadores. Todos los reportes y publicaciones hacen referencia únicamente a datos agrupados.

La atención médica para los participantes en el estudio será proporcionada por los investigadores responsables del estudio.

RESULTADOS

Para el análisis se reclutó un total de 184 sujetos de los cuales 143 eran enfermos con TBP y 41 pacientes con TBP y DM T 2, se eliminaron 30 pacientes (21 %) del grupo de pacientes con TBP y 6 pacientes (8.3%) del grupo con TBP y DM T2 respectivamente ya que no regresaron a la lectura posterior a la aplicación de PPD, por lo cual incluimos para el análisis un total de 148. (figura 1)

La edad promedio de la población total de estudio fue de 41 años, siendo diferente para ambos grupos estudiados, los pacientes con TBP y DM tuvieron mayor edad con una media de 50 años, y los pacientes con TBP con menor edad con una media de 39 años, se observó diferencia con respecto a predominio de sexo en la población total, ya que los hombres representaron 54.7 % de la población total y las mujeres 67%. (cuadro 1)

El 12.6 % de la población total presentaba tabaquismo, predominando en el grupo de TBP sin DM con una frecuencia de 16 (14.16%).

El 53.3 % de la población total presentaba aplicación previa de BCG con un 46.15 %, en el grupo TBP y DM y 55 % en el grupo TBP sin DM.

El IMC promedio en la población total fue de 20, siendo menor en los pacientes con TBP sin DM con una media de 19 (IC 18-22) y en el grupo con TBP y DM con una media de 22 (IC 20-25).

La duración de la enfermedad en la población total presentó una media de 18 meses (IC 19-36), siendo mayor en el grupo TBP con una media de 18 meses y de 12 meses en el grupo de TBP y DM respectivamente, con un tiempo de evolución de la DM de 5.5 años (IC 2-8). Los pacientes con TBP fueron los que presentaron mayor tiempo de padecimiento al momento del diagnóstico con un IC de 12-22 meses. (cuadro 1)

La reactividad de la prueba tuberculínica PPD presentó un promedio de 12 mm en la población total, con una mediana de 14 (IC 8-18 mm), sin presentarse diferencias en los valores de induración en ambos grupos, con una mediana de 14 en el grupo TBP con DM (IC 11-19) y una mediana de 14 mm en el grupo TBP sin DM (IC 7-17) con un valor de $p = 0.66$, con un valor máximo de 24 mm y 31 mm respectivamente. (cuadro 2)

A diferentes grupos de cohorte se obtuvo una frecuencia de reactividad en la población total de 0-4mm: 24 %, 5-9 mm: 76%, 10-14 mm: 74%, 15-68 mm: 48 %. Sin presentarse diferencias significativas en ambos grupos. (Figura 2-4)

En el análisis de correlación entre los milímetros de induración de la prueba tuberculínica y las diferentes variables estudiadas se obtuvo un valor de p en el grupo de TBP y DM con monocitos totales de 0.013, en el grupo de TB sin DM y porcentaje de monocitos con un valor de $p = 0.000$ y con monocitos totales $p = 0.006$, albumina sérica $p = 0.001$. (cuadro 3)

En el análisis de correlación de Spearman entre los mm de induración de PPD y el porcentaje de monocitos circulantes en la población total, se obtuvo una $r = 0.49$, $P = 0.000$, en el grupo TBP y DM $r = 0.46$, $P = 0.014$, en el grupo TBP sin

DM $r = 0.48$, $P = 0.0002$, y en el análisis de mm de induración y cuenta absoluta de monocitos circulantes en la población total se obtuvo una $r = 0.39$, $p = 0.0002$, en el grupo TBP y DM $r = 0.47$, $P = 0.0134$, grupo TBP sin DM $r = 0.35$, $p = 0.0060$. (cuadro 3) (figura 5-9).

En el análisis de la asociación entre mm de induración de PPD > 11 mm con las diferentes variables estudiadas, mediante regresión logística bivariada, se obtuvo en la población total una asociación entre PPD y monocitos totales con OR 1 (IC 95%, 1.00-1.01), $p = 0.001$, en el grupo TBP sin DM OR 1.00 (IC 95%, 1.00-1.00) $p = 0.001$. se observó con respecto al IMC en el grupo TB y DM OR 1.34 (0.95-1.87), $p = 0.092$, en el (cuadro 4)

DISCUSIÓN

El propósito de nuestro trabajo fue estudiar de la prueba tuberculínica El propósito de nuestro trabajo fue comparar la respuesta inmune celular mediante la prueba tuberculínica PPD en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes.

Así como Identificar la asociación entre el nivel de respuesta a la prueba tuberculínica PPD y el nivel de glucosa sérica, índice de masa corporal y número de monocitos circulantes, en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes, de acuerdo con nuestra hipótesis no se observó diferencia en la respuesta inmune celular en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes y en los pacientes con tuberculosis pulmonar sin diabetes comprobada bacteriológicamente.

En cuanto a la correlación de grado de induración a diferentes puntos de cohorte encontramos que no hay diferencias en ambos grupos, lo que nos indica que no hay asociación entre en grado de induración y la presencia o no de DM. No hay estudios previos en pacientes con TBP en donde se compare el grado de induración en pacientes con DM y sin DM

En nuestro estudio observamos una mayor incidencia de tabaquismo con un 12.6 % en la población total con predominando en el grupo de TBP sin DM con una frecuencia de 16 (4.16%).

Se ha descrito previamente que los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) son fundamentales en los mecanismos de defensa de primera línea en contra de bacterias y hongos patógenos, en el caso de tuberculosis, el influjo de PMN hacia el pulmón es uno de los eventos en la patogénesis de la enfermedad. Los productos bacterianos generan la expresión de moléculas de adhesión y liberación de citocinas proinflamatorias, contribuyendo con ello al reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infección ampliando la respuesta inmune .

En diversos estudios se ha observado una correlación con el grado de disfunción celular y el nivel de control de la glucosa; se han estudiado las alteraciones en la función celular en los pacientes con TBP y DM, en todos los estudios se reportan alteraciones nivel de la fagocitosis en los macrófagos alveolares.

El porcentaje de monocitos circulantes y monocitos totales mostró una correlación positiva con 0.49 y 0.39 respectivamente con una p significativa de 0.000 en ambos grupos.

Los linfocitos totales mostraron una correlación negativa de -0.011 no significativa con $p=0.95$, concluyendo que no existe ninguna correlación con el nivel de linfocitos totales y mm de induración PPD, en cuanto a la duración de la enfermedad por tuberculosis mostró una correlación negativa de -0.028 no significativa con $p= 0.88$ en el grupo con TBP y DM. Se observó una correlación negativa de -0.066 con el nivel de glucosa sérica no significativa con $p= 0.78$

En nuestro estudio encontramos un IMC promedio en la población total de 20, siendo menor en los pacientes con TBP sin DM con una media de 19 (IC 18-22) y en el grupo con TBP y DM con una media de 22 (IC 20-25).

La albumina es un biomarcador relacionado con el estado nutricional y con la actividad de ciertas citocinas y la inducción de proteínas de fase aguda, cuyos niveles se han reportado que disminuyen en los pacientes con tuberculosis. En un estudio se observó una correlación positiva entre el IMC y el nivel de albumina, encontrando niveles más bajos en pacientes con TB pulmonar con o sin alguna otra coinfección, concluyendo como posibles causas de su disfunción factores nutricionales, enteropatía y por la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, lo que inhibe su producción a nivel hepático. Esto juega un papel muy importante dentro de la fisiopatología de la tuberculosis, esperando que se encuentre más disminuida en pacientes con TBP y DM. En nuestro estudio mostro una correlación positiva de 0.06 no significativa con $p=0.76$.

CONCLUSIONES

- La distribución de frecuencias en los grupos de estudio demuestra una distribución bimodal dada por el número de sujetos que no presentan reactividad a la prueba tuberculínica.
- La respuesta inmune de tipo celular evaluada mediante la prueba tuberculínica PPD fue igual en los pacientes con TBP y DM y TBP sin DM
- No hubo asociación entre el grado de reactividad a la prueba tuberculínica y las variables estudiadas (duración de la enfermedad, duración de la DM, IMC, linfocitos circulantes.)
- Hay una asociación modesta entre el grado de reactividad a la prueba tuberculínica y la cuenta absoluta y relativa de monocitos circulantes.

BIBLIOGRAFIA

1. www.who.int/tb/publications/global_report/esindex.html
2. Plataforma única de información/SUIVE/secretaria de salud.
3. Veronica Gonzales Lopez, Tesis de subespecialidad en neumología: “Efecto de la expresión de biomarcadores inmunológicos en la patogénesis de la remodelación pulmonar en tuberculosis”. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Noviembre 2012.
4. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, Rojas R, Ferreyra-Reyes L, Cano-Arellano B, Bobadilla M, Small PM, Sifuentes-Osornio J. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 2004;27:1584-90.
5. Berrington WR, Hawn TR. *Mycobacterium tuberculosis*, macrophages, and the innate immune response: does common variation matter? *Immunol Rev* 2007; 219:167-86
6. Swai AB, McLarty DG, Mugusi F. Tuberculosis in diabetic patients in Tanzania. *Trop Doct* 1990; 20:147–50
7. Masuda M, Murakami T, Egawa H, Murata K. Decreased fluidity of polymorphonuclear leukocyte membrane in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*; 39:466-470; 1990.
8. Mustafa AS. Recombinant and synthetic peptides to identify *Mycobacterium tuberculosis* antigens and epitopes of diagnostic and vaccine relevance. *Tuberculosis (Edinb)* 2005; 85:367–76.
9. Bonora E, Targher G, Alberiche M et al (2000) Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:57–63.
10. Valerius NH, Eff C, Hansen NE, Karle H, Nerup J, Soeberg B, Sorenson SF. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand*; 211:463-467; 1982
11. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*; 14:29-34; 1997.
12. Drachman RH, Root RK, Wood WB Jr. Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes mellitus on antibacterial defense. I. Demonstration of a defect in phagocytosis. *J Exp Med*; 124:227-240; 1966.
13. Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes*; 39:271-275; 1990.
14. MacRury SM, Gemmell CG, Paterson KR, MacCuish AC. Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients. *J Clin Pathol*; 42:1143-1147; 1989.
15. 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*; 79:235-242; 1999.

16. Tsukaguchi K, Okamura H, Ikuno M, Kobayashi A, Fukuoka A, Takenaka H, Yamamoto C, Tokuyama T, Okamoto Y, Fu A, Yoshikawa M, Yoneda T, Narita N. [The relation between diabetes mellitus and IFN-gamma, IL-12 and IL-10 productions by CD4+ alpha beta T cells and monocytes in patients with pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku*; 72:617-622; 1997.
17. Tsukaguchi K, Okamura H, Matsuzawa K, Tamura M, Miyazaki R, Tamaki S, Kimura H. [Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus]. *Kekkaku*; 77:409-413; 2002.
18. Tsukaguchi K, Yoneda T, Yoshikawa M, Tokuyama T, Fu A, Tomoda K, Narita N, Enoki Y, Tsukaguchi M, Shirai F, et al. [Case study of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production peripheral blood monocytes in patients with diabetes mellitus complicated by pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku*; 67:755-760; 1992
19. Tsukaguchi K, Okamura H, Ikuno M, Kobayashi A, Fukuoka A, Takenaka H, Yamamoto C, Tokuyama T, Okamoto Y, Fu A, Yoshikawa M, Yoneda T, Narita N. [The relation between diabetes mellitus and IFN-gamma, IL-12 and IL-10 productions by CD4+ alpha beta T cells and monocytes in patients with pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku*; 72:617-622; 1997.
20. Vallerskog T, Martens GW, Kornfeld H. Diabetic mice display a delayed adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*. 2010; 184:6275-82.
21. Martens GW, Arian MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37:518-24.
22. Foss-Feritas MC, Foss NT, Donadi EA, Foss MC. Effect of the glycemic control on intracellular cytokine production from peripheral blood mononuclear cells of type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82:329-34.
23. Tsukaguchi K, Okamura H, Matsuzawa K, Tamura M, Miyazaki R, Tamaki S, Kimura H. Longitudinal assessment of IFN-gamma production in patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus. *Resumen. Kekkaku* 2002; 77:409-13.
24. Kochi Arata. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercule* 1991;72:1-6.
25. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. *Am. Rev. Respir Dis*. 1981;124:356-363.
26. Huebner R, Schein M, Bass John Jr. The tuberculin skin test. *Clinical Infectious Diseases* 1993;17:968-975.
27. Bothamley G.H, Grange JM. The Koch phenomenon and delayed hypersensitivity: 1891-1991. *Tubercule* 1991(72):7-11
28. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:750-86.
29. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. World Health Organization Technical report series 854. Geneva: World Health Organization; 1995. Accessed at whqlibdoc.who.int/tres/WHO_TRS_854.pdf on 24 October 2008.

ANEXOS

Resultados

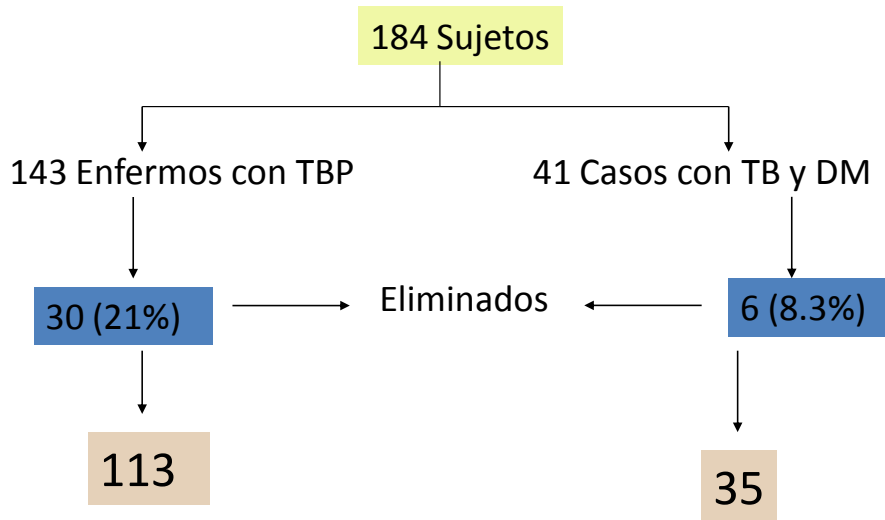


Figura 1

Cuadro 1. Características generales de la población estudiada

| | Población total n = 148 | Casos con TBP y Diabetes n= 35 | Casos con TBP n= 113 | p |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------|
| Edad años* | 41 (28-54) | 50 (42-57) | 39 (26-50) | 0.0007 |
| Sexo | 81 (54.73%) | 18 (51.43%) | 63 (56%) | 0.653 |
| Hombre | 67 (45.27%) | 17 (48.57%) | 50 (44%) | |
| Mujer | | | | |
| Tabaquismo | 18 (12.16%) | 2 (5.71%) | 16 (14.16%) | 0.182 |
| BCG | 68/128 (53.13%) | 12/26 (46.15%) | 56/102 (55%) | 0.425 |
| IMC* | 20 (18-23) | 22 (20-25) | 19 (18-22) | 0.0022 |
| Duración de la enfermedad (meses)* | 18 (9-36) | 12 (5-24) | 18 (9-48) | 0.1490 |
| Tiempo de la diabetes (años)* | | 5.5 (2 – 8) | | |

* Mediana (Intervalo Inter-cuartil IIC) (mínimo-máximo)

Cuadro 2 Frecuencias de reactividad de la prueba tuberculínica PPD en pacientes y contactos

| | Población total N (148) | Casos TBP y DM n (35) | Casos TBP n (113) | Valor de p |
|------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------|------------|
| Promedio (SD) | 12 (8) | 13 (7) | 12(8) mm | 0.6623 |
| Mediana | 14 (8-18) | 14 (11-19) | 14 mm (7-17) | |
| Valor mínimo máximo | 0-31 | 0-24 | 0-31 mm | |
| (0-4mm) n (%) | 35 (24%) | 39 (26%) | 28 (25%) | 0.932 |
| (5-9 mm) n (%) | 113 (76%) | 28 (80%) | 85(75%) | 0.561 |
| (10-14mm) n (%) | 109 (74%) | 28 (80%) | 81(72%) | 0.329 |
| (15-68 mm) n (%) | 71 (48%) | 17 (49%) | 54(48%) | 0.935 |

Cuadro 3 . Análisis de correlación entre los milímetros de induración de la prueba tuberculínica y diferentes variables

| PPD | Población total Valor de r | Valor de p | Casos TB y DM Valor de r | Valor de p | Casos TB sin DM Valor de r | Valor de p |
|--|-------------------------------|------------|-----------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| Tiempo de la diabetes (meses) n = 20 | | | -0.5288 | | | |
| Duración de la enfermedad por tuberculosis | 0.0152 | 0.8615 | -0.0281 | 0.8851 | 0.0503 | 0.6105 |
| Índice de masa corporal | 0.1774 | 0.0395 | 0.0901 | 0.6360 | 0.1546 | 0.1154 |
| Porcentaje de linfocitos | 0.3142 | 0.002 | 0.0410 | 0.8390 | 0.3520 | 0.0002 |
| Linfocitos totales | 0.2404 | 0.0055 | -0.0117 | 0.9539 | 0.2823 | 0.0035 |
| Porcentaje de monocitos | 0.4946 | 0.000 | 0.4660 | 0.0143 | 0.54 | 0.000 |
| Monocitos totales | 0.3953 | 0.0002 | 0.4700 | 0.0134 | 0.3599 | 0.0060 |
| Glucosa sérica | | | -0.0662 | 0.7815 | | |
| Albúmina sérica | 0.2495 | 0.0045 | 0.0611 | 0.7670 | 0.3192 | 0.0011 |

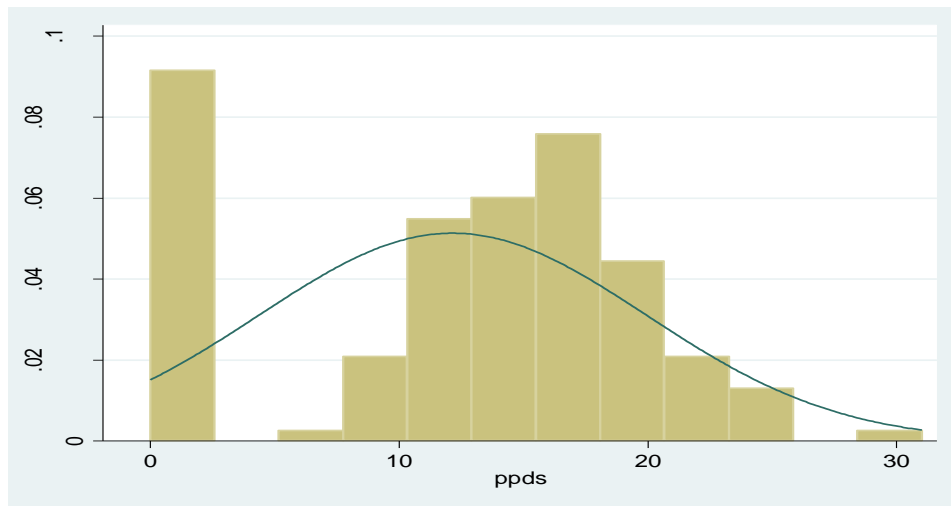


Figura 2

Distribución de frecuencias de los milímetros de induración del PPD la población total

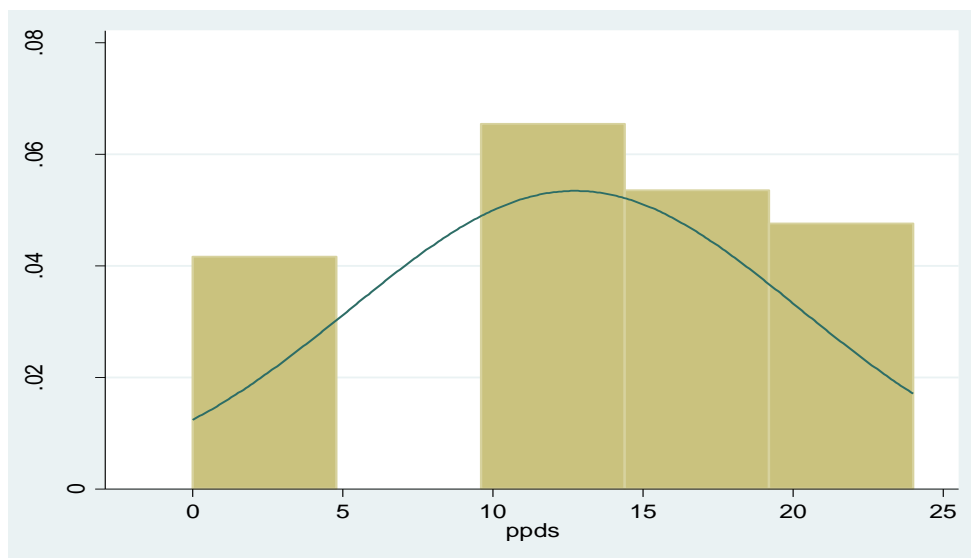


Figura 3

Distribución de frecuencias de los milímetros de induración de la población con TB y DM

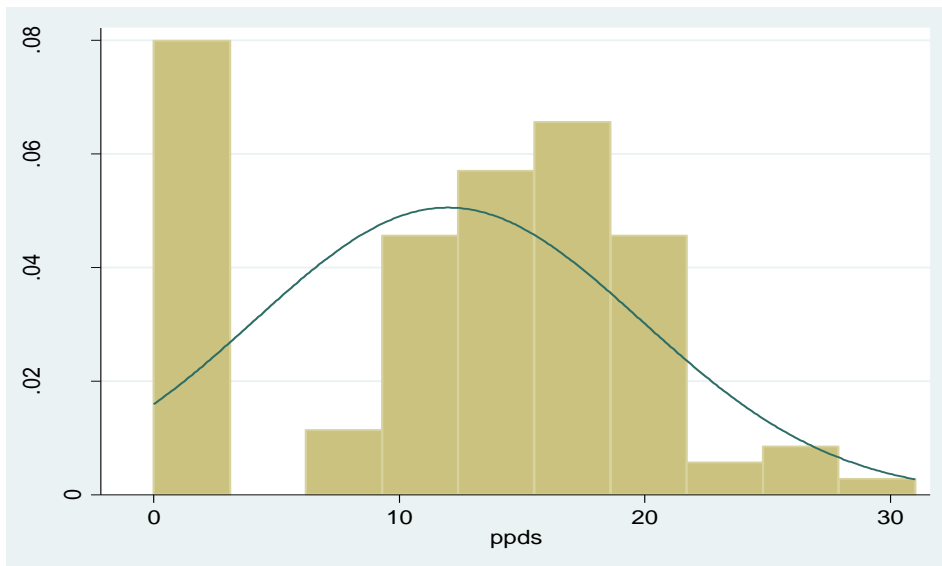


Figura 4

Distribución de frecuencias de los milímetros de induración del PPD en la población TB sin DM

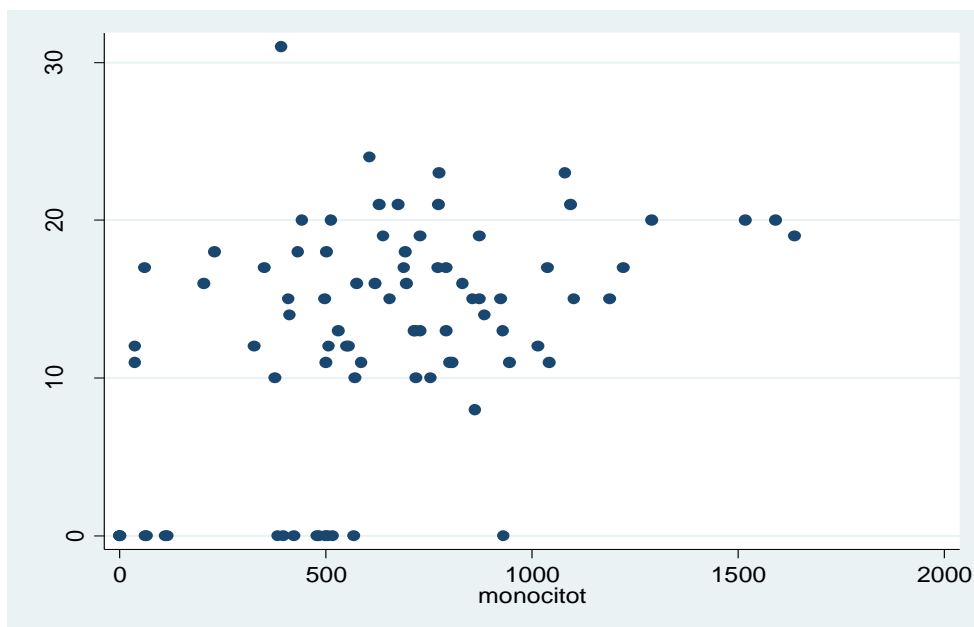


Figura 5

Correlación de Spearman entre los milímetros de induración del PPD y el porcentaje de monocitos circulantes en la población total

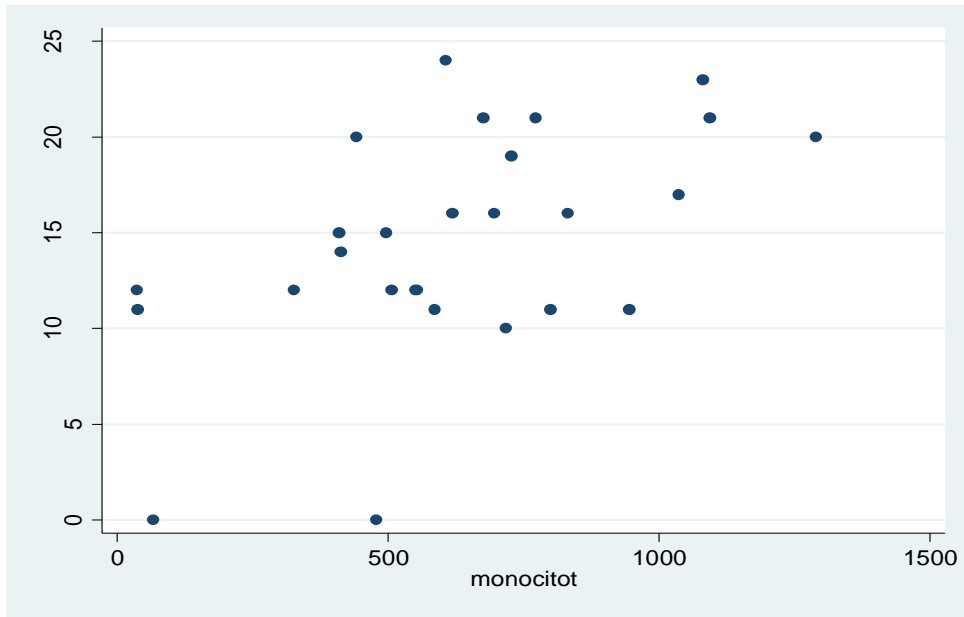


Figura 6

Correlación de Spearman entre los milímetros de induración del PPD y el porcentaje de monocitos circulantes en la población con TB y DM

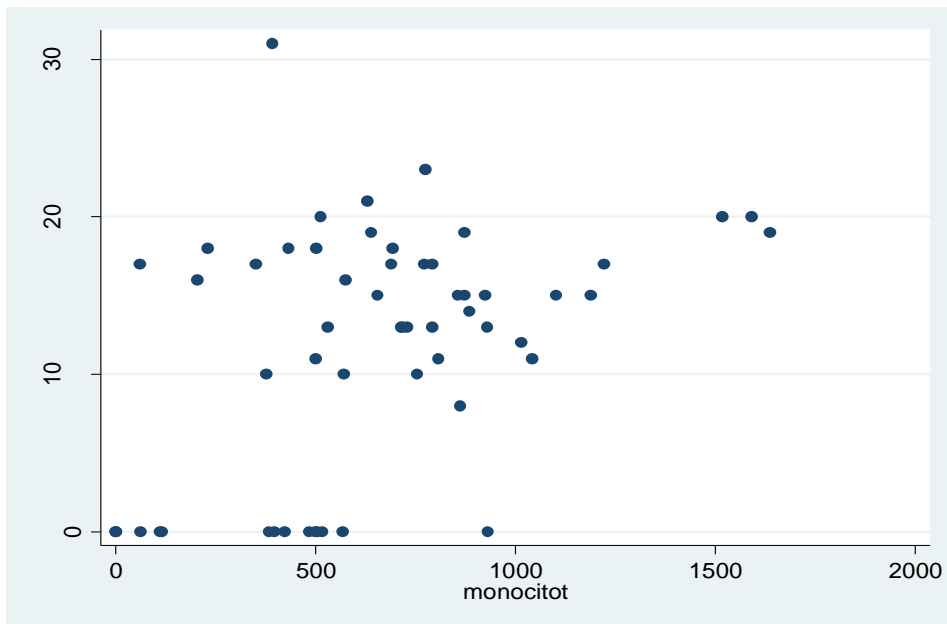


Figura 7

Correlación de Spearman entre los milímetros de induración del PPD y el porcentaje de monocitos circulantes en la población con TB sin DM

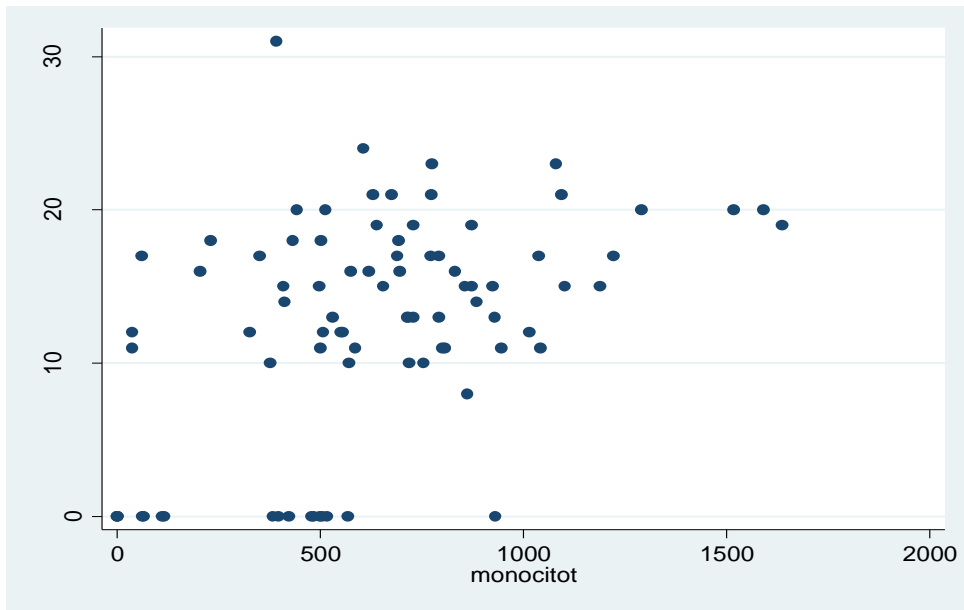


Figura 8

Correlación de Spearman entre los milímetros de induración del PPD y cuenta absoluta de monocitos circulantes en la población total

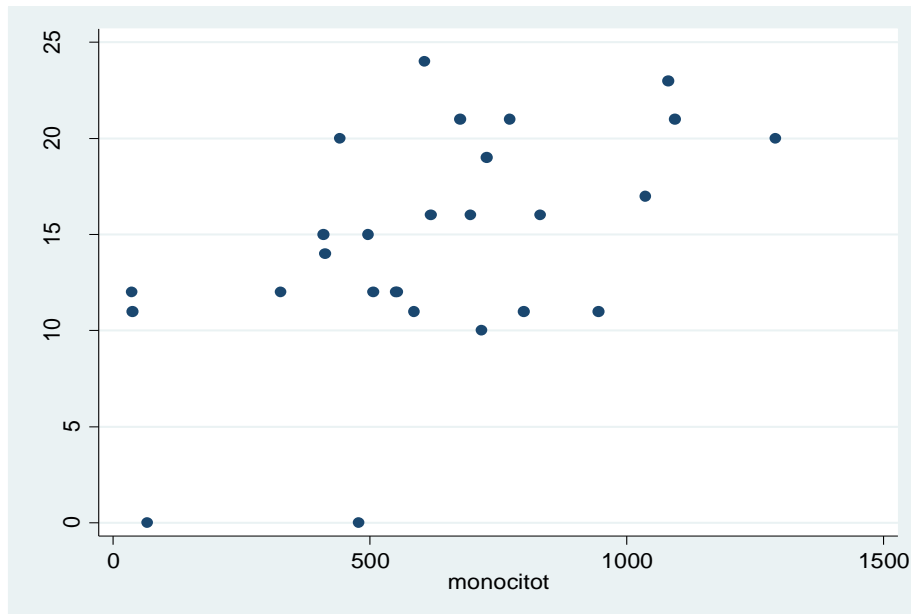


Figura 9

Correlación de Spearman entre los milímetros de induración del PPD y cuenta absoluta de monocitos circulantes en la población con TB y DM

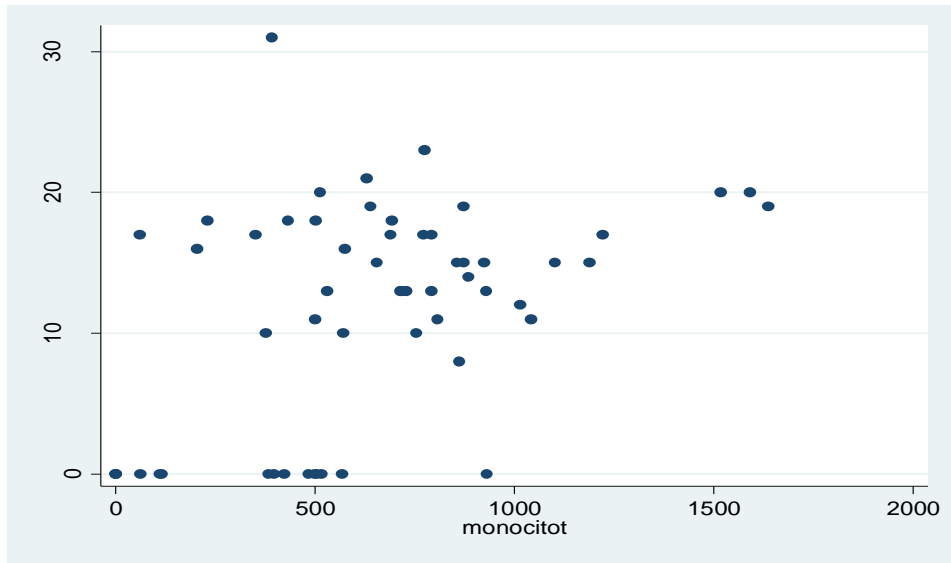


Figura 10

Correlación de Spearman entre los milímetros de induración del PPD y cuenta absoluta de monocitos circulantes en la población con TB sin DM

Cuadro 4. Asociación entre PPD \geq 11 mm y diferentes variables*

| PPD \geq 11 mm | Población total OR (IC 95%) | Valor de p | Casos TB y DM OR (IC 95%) | Valor de p | Casos TB sin DM OR (IC 95%) | Valor de p |
|--|--------------------------------|------------|------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| Tiempo de la diabetes (meses) n = 20 | | | 1.00 (0.75 - 1.10) | 0.360 | | |
| Duración de la enfermedad por tuberculosis | 1.00 (0.99 - 1.01) | 0.248 | 1.01 (0.97 - 1.06) | 0.593 | 1.00 (0.99 - 1.01) | 0.244 |
| Índice de masa corporal | 1.20 (1.06 - 1.35) | 0.003 | 1.34 (0.95 - 1.87) | 0.092 | 1.16 (1.01 - 1.32) | 0.031 |
| Desnutrición | 0.3 (0.14 - 0.66) | 0.003 | 0.13 (0.02 - 1.02) | 0.052 | 0.39 (0.17 - 0.92) | 0.032 |
| Porcentaje de linfocitos | 0.99 (.99 - 1.00) | 0.362 | 0.93 (0.80 - 1.08) | 0.353 | 0.99 (.99 - 1.00) | 0.389 |
| Linfocitos totales | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.006 | 0.99 (0.99 - 1.00) | 0.379 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.002 |
| Porcentaje de monocitos | 1.41 (1.17 - 1.69) | 0.000 | 1.09 (.79 - 1.53) | 0.573 | 1.59 (1.23 - 2.05) | 0.000 |
| Monocitos totales | 1.00 (1.00 - 1.01) | 0.001 | 1.00 (0.99 - 1.01) | 0.358 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.001 |
| Glucosa sérica | | | 0.98 (0.96 - 1.00) | 0.129 | | |
| Antecedente de BCG | 1.75 (0.81 - 3.79) | 0.155 | 0.83 (0.09 - 7.03) | 0.867 | 2.11 (0.91 - 4.90) | 0.082 |
| Albúmina sérica | 2.35 (1.25 - 4.40) | 0.008 | 0.94 (0.94 - 4.74) | 0.944 | 3.04 (1.45 - 6.38) | 0.003 |
| Albúmina > 3.5 | 2.75 (1.25 - 6.05) | 0.012 | 1.44 (0.17 - 12.23) | 0.736 | 3.53 (1.46 - 8.55) | 0.005 |

*Regresión logística bivariada