

Tuberculosis y diabetes: el abordaje de una sindemia

Tuberculosis and Diabetes: approaching a syndemic

Violeta Antonio-Arques^{1,2}, Josep Franch-Nadal^{1,3,4}

¹Grup DAP-Cat. Unitat de Suport a la Recerca Barcelona. Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Barcelona. ²Equipo de Atención Primària La Ràpita – Alcanar. Gerència d'Atenció Primària Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut. Tortosa. Tarragona. ³CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁴Centro de Atención Primaria Raval Sud. Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut. Barcelona.

Actualmente, la tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto negativo sobre el control de esta enfermedad, rompiendo la tendencia a la mejora lograda en los años previos. Se calcula que en 2021 la TB causó 1,6 millones de muertes en el mundo¹. Por otra parte, la diabetes *mellitus* (DM) es una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles consideradas por la OMS, y es responsable de 2 millones de muertes anuales².

Ambas entidades se ven claramente influidas por factores sociales, culturales y económicos. Los determinantes sociales de salud son considerados por la OMS como “las condiciones o circunstancias en las que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen”. Fueron estructurados en 1991 por Whitehead y Dahlgren en: condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales generales. En un siguiente nivel se encontrarían las condiciones de vida y laborales (vivienda, acceso al sistema sanitario, agua potable, empleo, condiciones laborales, educación y alimentación), seguidas por las redes sociales y comunitarias, los estilos de vida individuales y, finalmente, la edad, sexo y factores constitucionales³. Los determinantes sociales explican la mayoría de las desigualdades en salud, y se ven influenciados por la distribución de los recursos y las políticas socioeconómicas.

La relación entre ambas enfermedades es conocida: los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de desarrollar TB, comparado con los pacientes sin DM⁴. Estudios realizados en diferentes países han demostrado un aumento del riesgo de TB entre 1,9 y 6 veces en pacientes con DM⁵⁻⁷. A nivel fisiopatológico, se considera que la hiperglicemia podría tener un impacto negativo

especialmente sobre la inmunidad celular, alterando la función fagocítica de los macrófagos alveolares⁸. Los pacientes con DM presentan más riesgo de progresión a TB en caso de infección tuberculosa latente (ITL) y formas de TB más graves⁹, con mayor probabilidad de recaída, mayor riesgo de TB multiresistente y mayor mortalidad^{10,11}. Estos riesgos se verían muy probablemente incrementados en pacientes con un peor control metabólico¹².

Las grandes áreas de impacto de la TB a nivel mundial se sitúan en China, Sudeste Asiático e Indostán¹, áreas donde, paralelamente, se prevé también un gran aumento de la prevalencia de DM en los próximos años¹³. A pesar de la existencia de estas zonas consideradas “de alta incidencia” de TB, en los países considerados “de baja incidencia” existen áreas urbanas donde encontramos un elevado número de casos, por ejemplo en distritos de Birmingham, Londres, Bruselas y Barcelona¹⁴. Suelen ser barrios de grandes ciudades donde se concentra población inmigrante que proviene de países de alta incidencia de TB, y donde existen condiciones socioeconómicas desfavorables que pueden contribuir a un mayor riesgo e impacto de la infección: hacinamiento, abuso de alcohol y otras drogas, bajo nivel económico, prisión y sinhogarismo. La TB ha sido extensamente relacionada con la pobreza.

Sabemos que los factores sociales, económicos y estructurales influyen también en el riesgo de DM tipo 2 (DM2) y en su manejo¹⁵. En gran parte, el estatus socioeconómico determina el acceso a elementos imprescindibles en la prevención y control de la DM2: actividad física, alimentación saludable, acceso a los servicios sanitarios, nivel de estudios y las condiciones laborales¹⁵. Por otra parte, existen ciertos grupos étnicos en los que se ha

demostrado un mayor riesgo de DM. En un metaanálisis realizado sobre estudios en minorías étnicas residentes en Europa, donde se comparaba la prevalencia de DM2 con la población autóctona, se objetivó que los pacientes originarios del sureste de Asia (en especial Bangladesh, Pakistán y la India) presentaban una *odds ratio* (OR) 3,7, seguidos por Oriente Medio y norte de África (OR 2,7), África Subsahariana (OR 2,6) y Pacífico este (OR 2,3)¹⁶.

Enfermedades sindémicas

En la década de los 90, basándose en las tres epidemias que golpeaban fuertemente a la población de algunos barrios de grandes ciudades de Estados Unidos: el SIDA, la violencia y las drogas, y la evidente relación entre ellas, Singer acuñó el término "sindemia". Este término hace referencia al conjunto de problemas de salud estrechamente relacionados entre sí, que se potencian mutuamente, que afectan significativamente a la salud de la población y que tienen lugar en un contexto socioeconómico que favorece la existencia conjunta de estas patologías¹⁷. Más allá del actuar como comorbilidades, interactuando negativamente entre ellas, las enfermedades sindémicas emperoran por la inequidad¹⁸. Podemos considerar la TB y la DM como una sindemia. Como ya se ha referido, los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de TB y de presentar una infección más complicada, y ambas enfermedades se ven agravadas por los condicionantes socioeconómicos.

El ejemplo de Ciutat Vella

Ciutat Vella es un distrito céntrico de Barcelona y el que presenta los niveles socioeconómicos más bajos de la ciudad. En el 2019, los datos de la *Agència de Salut Pública de Barcelona* mostraban que era el distrito con mayor tasa de mortalidad, con mayor mortalidad prematura y con menor esperanza de vida. Según datos del Ayuntamiento, en 2022 el 51,8% de la población de esta zona era extranjera, y las nacionalidades más frecuentes eran Pakistán, Italia, Filipinas, Bangladesh y Marruecos, por este orden.

Por lo tanto, *Ciutat Vella* es un ejemplo de barrio de gran ciudad donde coinciden múltiples factores de riesgo relacionados con un bajo nivel socioeconómico para desarrollar tanto DM como TB. Además, los países de origen de la mayoría de población de la zona, muchos considerados de "alta incidencia", hacen que este distrito presente una incidencia de TB que triplica el cómputo global de Barcelona. Según el informe de la *Agència de Salut Pública* de 2018, se detectaron 15 casos por 100.000 habitantes/año en Barcelona, mientras que en *Ciutat Vella* fueron 45 casos por 100.000 habitantes/año. Los informes de la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* de 2018 estiman la

prevalencia registrada de DM en esta zona en cifras alrededor del 11%, similar al global de Cataluña (10,4%).

Ante estos datos, se abrió una línea de investigación en relación a la DM y su grado de control metabólico y la presencia de TB en un distrito de estas características socioeconómicas y con una presencia importante de grupos étnicos con más riesgo de DM. Los datos analizados se obtuvieron de las historias clínicas de Atención Primaria, junto con el registro del programa de TB de Barcelona de la Agencia de Salud Pública, durante el periodo de tiempo comprendido entre 2007 y 2016, alargando el seguimiento de los pacientes hasta 2018. Se incluyeron tanto los pacientes ya diagnosticados de DM previamente al inicio del estudio, como aquellos que fueron debutando a lo largo del periodo de estudio. El objetivo fue conocer la incidencia de TB entre los pacientes con DM según su grado de control y la relación epidemiológica entre ambas entidades. Para ello, se compararon dos cohortes (pacientes con DM y pacientes sin DM) de 8.004 individuos en cada una.

En este estudio, la incidencia de TB fue de 69,9/100.000 habitantes-año en pacientes con DM, y de 40,9/100.000 habitantes-año en pacientes sin DM. Por lo tanto, los pacientes con DM mostraron un riesgo 1,90 veces mayor de TB (IC 95%: 1,18–3,07). Después de ajustar por país de origen, enfermedad renal crónica, número de citas médicas, índice de masa corporal, alcoholismo y tabaquismo, el riesgo se mantuvo superior en pacientes con DM: 1,66 (IC95% 0,99–2,77). El origen indostaní y el abuso de alcohol se comportaron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de TB¹⁹.

Por otra parte, se analizó la cohorte de pacientes con DM, de los cuales 84 desarrollaron una TB activa. Para valorar el papel del control glucémico, se estimó el riesgo de TB entre los pacientes con diferentes puntos de corte de hemoglobina glicosilada (HbA1c): 7,5%, 8% y 9%. El riesgo de TB aumentó a medida que aumentaba el nivel HbA1c, siendo los riesgos relativos ajustados de 1,80 (IC 95% 0,60–5,42) para HbA1c de 7,5%, 2,06 (IC 95% 0,67–6,32) para HbA1c de 8% y 2,82 (IC 95% 0,88–9,06) para HbA1c de 9%²⁰.

En conclusión, en un distrito de alta incidencia de TB como *Ciutat Vella*, los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de desarrollar TB, especialmente los de peor control metabólico. Estos resultados sugieren que debería valorarse la instauración de cribados de TB en pacientes con DM, para obtener un diagnóstico más precoz, evitar complicaciones y reducir el impacto de la TB en este grupo. La prevención de la DM y el buen manejo de los pacientes ya diagnosticados podrían evitar también el desarrollo de nuevos casos de TB. Además de las medidas preventivas y sanitarias, resulta imprescindible para el abordaje

de esta sindemia implementar mejoras: socioeconómicas, de las condiciones de vivienda, de trabajo y de acceso al sistema sanitario. En definitiva, para el manejo de ambas enfermedades es imprescindible instaurar políticas de salud pública que velen por reducir las desigualdades en salud.

Bibliografía

1. WHO report. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
2. WHO. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Dahlgren G, Whitehead M. *Policies and strategies to promote social equity in health*. Stockholm; 1991.
4. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):1091–101.
5. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(12):1486–94.
6. Kamper-Jørgensen Z, Carstensen B, Norredam M, Bygbjerg IC, Andersen PH, Jørgensen ME. Diabetes-related tuberculosis in Denmark: Effect of ethnicity, diabetes duration and year of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1169–75.
7. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia MDL, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1584–90.
8. Martinez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: From bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):669–77.
9. Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The tandem study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):780–8.
10. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2019 Jul 1;23(7):783–96. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech-2016-208064.93>
11. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):81. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/81>
12. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME, Liu Q, Chen C, Hallowell BD, et al. Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2022 Nov 20];65(12):2060–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/65/12/2060/4558630>
13. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition* [Internet]. 2021. 1–150 p. Available from: www.diabetesatlas.org
14. de Vries G, Aldridge RW, Caylã JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. *Eurosurveillance*. 2014;19(9):1–8.
15. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, et al. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: A narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2023 Jan 20];20(1):1–13. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-019-0463-3>
16. Meeks KAC, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJAJ, Modesti PA, Stronks K, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):327–40.
17. Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inq Creat Sociol*. 1996;24:99–110.
18. Lancet T. Syndemics: health in context. *Lancet* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 12];389:881. Available from: www.thelancet.com
19. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Moreno-Martinez A, Real J, Orcau À, Mauricio D, et al. Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain). *Front public Heal* [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Jun 25];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677764/>
20. Antonio-Arques V, Caylã JA, Real J, Moreno-Martinez A, Orcau À, Mauricio D, et al. Glycemic control and the risk of tuberculosis in patients with diabetes: A cohort study in a Mediterranean city. *Front Public Heal* [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2022 Nov 23];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1017024/full>