

FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

VIVIANA PURIZAGA ÑAUPAS^a, HUGO POVES CORDOVA^a, MOISÉS APOLAYA-SEGURA^{b,c*}, FÉLIX LLANOS TEJADA^{a,d}

a. Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú

b. Centro de Investigación de Epidemiología Clínica y Medicina Basada en Evidencia de la Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú.

c. Clínica Jesús del Norte, Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú

d. Servicio de Neumología, Hospital Nacional 2 de Mayo, Lima, Perú

Recibido: 10-3-2020

Aprobado para su publicación 15-6-2020

Resumen

La tuberculosis (TB) en el Perú es una enfermedad endémica que causa gran morbilidad. Para el año 2017 se calculó que el 6,2% de los tuberculosos eran pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los pacientes con DM2 son más susceptibles debido a su componente inmunosupresor, por lo cual es importante reconocer los factores que predisponen desarrollar TB. **Objetivos:** Determinar los factores clínicos, epidemiológicos y de laboratorio asociados al desarrollo de TB en pacientes con DM2 del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) Lima- Perú en el periodo 2015 - 2017. **Materiales y Métodos:** Estudio de casos y controles desarrollado en el HNDM, realizado en 50 pacientes con TB que tenían antecedente de DM2 y 100 pacientes sin tuberculosis con DM2. **Resultados:** Se obtuvieron los siguientes factores asociados estadísticamente significativos: la edad puntual (OR=0,96 IC95% 0,92-0,99), la adherencia al tratamiento antidiabético (OR= 3,77, IC 95%: 1,72 – 8,28) y hemoglobina glicosilada (OR =1,38, IC 95%: 1,17 – 1,63). Al realizar en análisis multivariado ajustado, se mantuvo como factores asociados a la adherencia al tratamiento antidiabético (OR= 3,56, IC 95%: 1,36 – 9,30) y hemoglobina glicosilada (OR=1,28, IC 95%: 1,06–1,56, Valor p= 0,009). **Conclusiones:** Los pacientes con valores elevados de hemoglobina glicosilada y una inadecuada adherencia al tratamiento de la DM2, aumentan el riesgo de desarrollar TB pulmonar en pacientes con DM2.

Palabras claves: Diabetes Mellitus Tipo 2, Tuberculosis pulmonar, Riesgo, Hemoglobina A Glicosilada.

RISK FACTORS FOR PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary

Introduction: Tuberculosis (TB) in Peru is an endemic disease that causes great morbidity. For the year 2017 it was calculated that 6.2% were patients with diabetes mellitus type 2 (DM2). Patients with DM2 are more susceptible due to their immunosuppressive component, so it is important to recognize the factors that predispose to develop TB. **Objectives:** To assess the clinical, epidemiological and laboratory factors associated with the development of

*moises.apolayasegura@gmail.com

TB in patients with DM2 of the National Hospital Dos de Mayo (HNDM) Lima-Peru in the period 2015 - 2017.

Materials and methods: Case-control study developed in The HNDM, performed in 50 patients with TB who had a history of DM2 and 100 DM2 patients without tuberculosis. **Results:** The following statistically significant factors were obtained: punctual age (OR = 0.96 IC 95% 0.92-0.99), adherence to antidiabetic treatment (OR = 3.77, 95% CI: 1.72 - 8.28) and glycosylated hemoglobin (OR = 1.38). 95% CI: 1.17-1.63). When performing the adjusted multivariate analysis, factors associated with adherence to antidiabetic treatment (OR = 3.56, 95% CI: 1.36 - 9.30) and glycosylated hemoglobin (OR = 1.28, 95% CI: 1.06-1.56, continued to be significant ($p = 0.009$)). **Conclusions:** Patients with elevated glycosylated hemoglobin levels and inadequate adherence to DM2 treatment increase the risk for developing pulmonary TB among patients with DM2.

Key words: Diabetes Mellitus, Tuberculosis Pulmonary, Risk, Glycated Hemoglobin A.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades más importantes del siglo XXI por su gran repercusión y los efectos crónicos que ocasiona. Afecta a los países económicamente ricos, y está afectando gradualmente al mundo en desarrollo.¹

Según la OMS, hubo nueve millones de casos nuevos de tuberculosis y un millón y medio de muertes relacionadas durante el 2013.² La cantidad de casos se incrementó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, con un alza en la prevalencia mundial en el grupo etario de mayores de 18 años desde un 4,7% en el año 1980 a 8,5% en el 2014.¹ Se predice que para el primer tercio del siglo XXI, la prevalencia de DM2 aumentará hasta dos veces y media en el Medio Oriente, África subsahariana, India, resto de Asia y en América Latina. En China, el número de pacientes con DM2 se duplicará en 2030.¹

Por otro lado, a pesar de los esfuerzos por controlar Tuberculosis (TB), la tasa de declinación anual de la incidencia de TB no es significativa, particularmente en la subregión de Latinoamérica y el Caribe (LAC) donde la TB continúa siendo un problema de salud pública con una incidencia notificada de 32,8 casos/100.000 habitantes; la proporción de asociación TB/VIH fue del 11,8% y se notifica incremento de caso con multifarmacoresistencia.³ Es reconocido que la TB a nivel mundial y regional es un fiel reflejo de las diferencias económicas y sociales que existen entre los diferentes países, que obligan a realizar una reflexión profunda de lo que realmente está fallando en el con-

trol de una enfermedad curable hace más de 40 años y prevenible en la comunidad hace varias décadas.⁴

En el Perú, la TB ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte, y representa el puesto N° 27 de carga de enfermedad, ocurriendo predominantemente en los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país. Respecto a los indicadores epidemiológicos, se tienen una ligera reducción entre los años 2011 a 2015, de una incidencia de 97,4 a 87,6 por cada 100,000 hab. y de 109,7 a 99,5 por cada 100,000 en morbilidad.⁵⁻⁶

Existen diferentes factores asociados a la infección por TB, sin embargo, es necesario establecer los factores que predisponen esta comorbilidad en una población específica como son los pacientes con diabetes mellitus. Se han desarrollado múltiples estudios que valoran la relación entre la TB y la DM2, ya que esta última condiciona un estado por el cual el individuo es más propenso a contraer diversas infecciones.⁷⁻⁸ Recientemente se han publicado revisiones sobre la respuesta inmune innata y adaptativa disfuncional a TB en pacientes con DM,⁹ que explicaría dicha asociación.

Considerando que la prevalencia de DM2 está en ascenso, se estima que los casos de TB asociados a esta condición aumentarán;⁸⁻¹⁰ además existen condiciones que hacen que los pacientes con DM2 no controlada tengan más riesgo de infección por TB.¹¹ Por otro lado, se ha descrito que los pacientes diabéticos tienen más incidencia de tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR)¹² y mayores efectos adversos del

tratamiento.¹³ El presente estudio busca valorar cuales de estos factores estarían predominando en el contexto peruano para así ayudar a plantear estrategias de prevención.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), Lima-Perú.

La población del estudio estuvo conformada por los pacientes con DM2 que se controlaron en el hospital durante el periodo 2015 – 2017. Por cada caso encontrado se seleccionó 2 controles (caso/control: 1:2). Se incluyó a todos los pacientes que cumplían criterios de selección.

Casos: Criterios de inclusión: Pacientes con al menos 1 año de tiempo de enfermedad de DM2 que durante el periodo 2015 – 2017 desarrollo tuberculosis pulmonar en el HNDM.

Controles: Criterios de inclusión: Pacientes con al menos 1 año de tiempo de enfermedad de DM2 que se atiende en el HNDM y nunca desarrollo tuberculosis pulmonar.

Criterios de Exclusión: Pacientes con DM2 con algún tratamiento inmunosupresor, anemia, TB pulmonar antes del diagnóstico de DM2, menores de edad o con historia clínica con letra ilegible.

Se utilizó una ficha de recolección confeccionada por los investigadores que tuvo un proceso de validación por juicio de expertos por tres especialistas en neumología quienes participaron en dicho proceso, con la finalidad de valorar la pertinencia de las variables a recolectar. Se capturaron datos clínicos como edad, sexo, tiempo de enfermedad, índice de masa corporal, complicaciones crónicas (microangiopáticas, macroangiopáticas), así como adherencia al tratamiento para diabetes (Test de Morisky-Green) y control glicémico a través de hemoglobina glicosilada.

Los datos recolectados fueron ingresados a dos bases de datos en el programa Excel por dos investigadores comparando ambas bases para minimizar errores. Para el análisis estadístico de los datos se empleó el software SPSS 23.0.

Se realizó análisis univariado en las variables cuantitativas se calculó media y desviación estándar; en las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado se utilizó t de student para las variables cuantitativas

y Chi2 para las variables cualitativas. Se calculó los Odd Ratio (OR) mediante regresión logística, y para el análisis multivariado se ajustó por las variables que tuvieron valor $p < 0,20$.

Se respetaron los principios bioéticos y se mantuvo la confidencialidad de los datos de filiación de los pacientes. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres, Lima - Perú.

Resultados

Se obtuvo una población de 150 pacientes con una relación caso/control 1:2. En general se pudo observar que predominó el sexo femenino con un 57,3% y el promedio de la edad fue 61.81 años (DS 10,64). El 91,1% de los participantes cursaron estudios no superiores y todos fueron residentes de la provincia de Lima, concentrándose en los distritos de La Victoria con el 27,4% y Cercado de Lima el 20,6%. La mayoría de pacientes diabéticos tipo 2 (57,2%) presentó al menos una complicación crónica de dicha enfermedad, y de éstas las micro-angiopatías fueron las más frecuentes con el 37,2%. (Ver Tabla I). Como dato adicional, se obtuvo como hallazgo entre los casos, que el 23,4% (N=12) tuvo TB-MDR.

Al realizar el análisis bivariado para valorar factores de riesgo a TB pulmonar, se encontró entre los factores epidemiológicos que sólo la edad estuvo asociada con un OR = 0,96 (IC 95%: 0,93 - 0,99, valor $p = 0,021$). En relación a las variables clínicas, se encontró a la adherencia al tratamiento para la DM con un OR= 3,78 (IC 95%: 1,72 – 8,29, $p = 0,001$). Al evaluar el inadecuado control glicémico (hemoglobina glicosilada $\geq 7\%$) se encontró un OR = 2,98 (IC 95%: 1,24 – 7,18 $p = 0,015$) y al verlo como valor puntual de hemoglobina glicosilada se halló OR de 1,39 (IC 95% 1,18-1,64, valor $p < 0,001$). No se encontró asociación con IMC, tiempo de DM y complicaciones crónicas de la DM. (Ver Tabla II)

Para el análisis multivariado, se introdujeron al modelo a las variables cuyo valor p en el análisis bivariado eran menor o igual a 0,2. Los resultados fueron que se excluyeron del modelo: a la edad y control glicémico (Cualitativo), manteniéndose como factores de riesgo a: la adherencia al tratamiento antidiabético con OR= 3,56 (IC 95%: 1,37 – 9,30, valor $p = 0,009$) y hemoglobina glicosilada con OR =1,28 (IC 95%: 1,06 – 1,56, Valor $p = 0,009$). (Ver tabla III)

Tabla I. Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes con DM tipo II en el Hospital Nacional Dos de Mayo (2015-2017).

Variable	General		Casos		Controles		Valor P
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Femenino	86	57,33%	24	16,00%	62	41,33%	0,104
Masculino	64	42,66%	26	17,33%	38	25,33%	
Edad (Promedio, DS)	61,81	10,64	58,9	10,4	63,2	10,5	<u>0,021</u>
Edad categorizada							
38 a 60 años	68	45,34%	28	18,67%	40	26,67%	0,065
> 60 años	82	54,67%	22	14,67%	60	40,00%	
Tiempo de enfermedad de DM (Promedio, DS)	8,64	7,48	8,33	7,5	8,6	7,3	0,823
Tiempo de enfermedad DM							
1 a 9 años	96	64,43%	32	21,48%	64	42,95%	0,876
≥ 10 años	53	35,57%	17	11,41%	36	24,16%	
Estado nutricional							
Bajo Peso	4	2,94%	2	1,47%	2	1,47%	NC
Peso Normal	27	19,85%	10	7,35%	17	12,50%	
Sobrepeso	60	44,12%	20	14,71%	40	29,41%	
Obesidad grado I	32	23,53%	6	4,41%	26	19,12%	
Obesidad grado II	9	6,62%	1	0,74%	8	5,88%	
Obesidad grado III	4	2,94%	0	0,00%	4	2,94%	
Estado nutricional dicotómica							
Peso Adecuado*	27	18,00%	10	6,70%	17	11,30%	0,652
Peso Inadecuado**	123	82,00%	40	26,70%	83	55,30%	
Complicaciones crónicas de DM							
Microangiopatía	54	37,25%	11	7,59%	43	29,66%	NC
Macroangiopatía	11	7,59%	5	3,45%	6	4,14%	
Sin complicaciones	62	42,76%	23	15,86%	39	26,90%	
Micro y Macroangiopatía	18	12,42%	6	4,14%	12	8,28%	
Grado de instrucción							
No estudió	3	2,42%	1	0,81%	2	1,61%	NC
Estudios no superiores	113	91,13%	29	23,39%	84	67,74%	
Estudios superiores	8	6,45%	2	1,61%	6	4,84%	
Adherencia al tto de DM							
Si adherencia	73	54,88%	13	9,77%	60	45,11%	<u>0,001</u>
No adherencia	60	45,11%	27	20,30%	33	24,81%	
Hemoglobina glicosilada (Promedio, DS)	8,63	7,4	9,6	2,8	7,6	2,1	<u><0,001</u>
Control glicémico							
Buen control	54	39,70%	8	5,88%	46	33,82%	<u>0,015</u>
Mal control	82	60,30%	28	20,59%	54	39,71%	

* IMC = 18.5 - 24.99

DS: Desviación estándar

**IMC = < 18.5 , 25 - >40

NC: No calculado.

Tabla II. Factores de riesgo a tuberculosis pulmonar en pacientes con DM tipo II en el Hospital Nacional Dos de Mayo (2015-2017).

Variable	OR	IC 95 %		Valor P
		LI	LS	
Sexo				
Femenino	1			
Masculino	1,768	0,89	3,511	0,104
Edad	<u>0,961</u>	<u>0,928</u>	<u>0,994</u>	<u>0,021</u>
Edad categorizada				
38 - 60 años	1			
> 60 años	0,524	0,264	1,041	0,065
Tiempo de enfermedad de DM	0,995	0,949	1,043	0,823
Tiempo de enfermedad de DM categorizada				
1 - 9 años	1			
≥ 10 años	0,944	0,462	1,933	0,876
Estado nutricional				
Bajo Peso	1			
Peso Normal	0,588	0,071	4,851	0,622
Sobrepeso	0,500	0,066	3,815	0,504
Obesidad grado I	0,231	0,027	1,984	0,182
Obesidad grado II	0,125	0,007	2,176	0,154
Obesidad grado III	0,000	0,000		0,999
Estado nutricional dicotómica				
Peso Adecuado	1			
Peso Inadecuado	0,819	0,344	1,951	0,652
Complicaciones crónicas de DM				
Microangiopatía	1			
Macroangiopatía	3,258	0,837	12,680	0,089
Sin complicaciones	2,305	0,996	5,335	0,051
Micro y Macroangiopatía	1,955	0,599	6,378	0,267
Grado de instrucción				
No estudió	1			
Estudios no superiores	0,69	0,060	7,900	0,766
Estudios superiores	0,667	0,037	11,936	0,783
Adherencia al tto de DM				
Si adherencia	1			
No adherencia	<u>3,776</u>	<u>1,720</u>	<u>8,289</u>	<u>0,001</u>
Hemoglobina glicosilada	<u>1,388</u>	<u>1,177</u>	<u>1,636</u>	<u><0,001</u>
Control glicémico				
Buen control	1			
Mal control	<u>2,981</u>	<u>1,238</u>	<u>7,178</u>	<u>0,015</u>

Tabla III. Análisis multivariado de factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con DM tipo II en el Hospital Nacional Dos de Mayo (2015-2017).

Variable	OR	IC 95 %		Valor P
		LI	LS	
Hemoglobina glicosilada	1,289	1,064	1,561	0,009
Adherencia al tratamiento de DM				
Si Adherencia	1			
No adherencia	3,564	1,365	9,302	0,009

VARIABLES QUE INGRESARON EN EL MODELO DE ANÁLISIS MULTIVARIADO: Edad (valor numérico), Edad categorizada > 60 años, Control glicémico.

Discusión

La TB es un problema de salud pública y se tienen diversos factores asociados reconocidos como es el hacinamiento, desnutrición, inmunosupresión, pobreza, extremos de la vida y trabajo en área de salud entre otros. Sin embargo, la transición del perfil epidemiológico hacia una mayor presencia de enfermedades crónicas como la DM2, hace que la presencia de dicha combinación sea más frecuente. Es reconocido que existe una relación entre la tuberculosis y la diabetes mellitus, relacionada con el estado de inmunidad del huésped. Por lo que es necesario evaluar qué factores modificables predisponen el desarrollo de TBC en los pacientes diabéticos.

Así, se encontró que el control glicémico inadecuado ($HbA1c \geq 7\%$) está asociado significativamente con el desarrollo de TB en pacientes con DM tipo 2, concordando con lo presentado por Pin-Hui Lee¹¹ y Mahishale V,¹⁴ quienes indican que el inadecuado control glicémico además de condicionar mayor riesgo para TB, puede predisponer manifestaciones más graves, a la cavitación pulmonar, y a frotis de esputo de lenta conversión.

Sin embargo, al ajustar el modelo con otras variables, el control glicémico fue excluido, aunque su expresión cuantitativa, la hemoglobina glicosilada, si permaneció asociada, encontrando que por cada unidad que se incrementa existe 28% más riesgo de presentar TB pulmonar.

En el ámbito clínico, resultó que la inadecuada adherencia al tratamiento en pacientes con DM estuvo vinculada con mayor riesgo de desarrollar tuberculo-

sis.⁹⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶ En base a esto se puede interpretar que es fundamental seguir constante y estrechamente el cumplimiento de la medicación, asegurar que el tratamiento antidiabético sea beneficioso y efectivo con el fin de evitar no solo descompensaciones relacionadas a la glicemia sino también infecciones como la tuberculosis y su severidad. Estos resultados son relevantes, sobre todo desde el ámbito de atención primaria para el manejo adecuado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con la finalidad de reducir el riesgo epidemiológico de infectarse con TB.

Una de las explicaciones que se tiene de la mayor susceptibilidad de los pacientes diabéticos, no parece estar sólo asociada a la inmunosupresión; sino mas bien a un componente inflamatorio crónico. La tuberculosis en pacientes diabéticos, se caracteriza por niveles circulantes elevados de citocinas tipo 1 ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$ e IL-2), tipo 17 (IL-17A e IL-17F) y otras citocinas proinflamatorias (IL-1 β , $IFN\beta$ y GM-CSF). Además, se caracteriza por el aumento de los niveles sistémicos de las citocinas reguladoras (IL-10 y $TGF\beta$) de tipo 2 (IL-5). Sin embargo, las citocinas no exhibieron ninguna correlación significativa con los niveles de HbA1C o con las cargas bacterianas.¹⁷

Así mismo, la faceta inflamatoria puede ser explicada por el hecho de que los monocitos de los pacientes con DM ven reducida significativamente la asociación (unión y fagocitosis) al *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), y este defecto se atribuye a las alteraciones en el monocito sobre las opsoninas séricas para Mtb, particularmente el componente C3 del complemento que media la fagocitosis de Mtb. Estos hallazgos son con-

sistentes con las observaciones in vivo en ratones con DM crónica donde también hay una reducción en la captación de Mtb por los macrófagos alveolares dentro de las 2 semanas de la infección. El inadecuado proceso de fagocitosis y de la respuesta inmune adaptativa, hace que no exista una respuesta inmune mediada por células que restrinja el crecimiento inicial de Mtb y estos retrasos contribuyen a un mayor riesgo de pacientes con DM de infección y de resistencia al Mtb.⁹

Se estudiaron otras variables como: edad, que resultó como factor protector en el análisis bivariado, pero en el análisis multivariado dejó de ser asociada. Lo que difiere con Sharma,¹⁸ quien encuentra que a personas con DM y edad mayor de 50 años tiene un mayor riesgo para contraer TB.

Un hallazgo relevante fue la resistencia a drogas antituberculosas, pues como se sabe el Perú presenta un incremento en las cifras de TB MDR. Al evaluar la frecuencia de TB MDR en el estudio se halló que casi 1 de cada 5 personas con DM y TB desarrollaron la resistencia a fármacos, lo que fue casi seis veces más al valor reportado en el 2014 a nivel nacional. Estos resultados, sugieren que la DM incrementa la probabilidad de desarrollar MDR-TB.¹⁹⁻²⁰ Por lo tanto, podría ser necesario que los pacientes con DM deban contar con un tratamiento de la TB más robusto y un mayor seguimiento, con la finalidad de evitar se incrementen los casos de TB-MDR en el Perú.

En relación a ello, existen estudios que indican como factores relacionados a la resistencia en los pacientes con DM, a que generalmente cuentan con mayores cargas de micobacterias al inicio del tratamiento, y su

inadecuado tratamiento genere una mayor probabilidad de mutación bacilar y la aparición de TB-MDR; pues se necesitaría un tratamiento más prolongado para eliminar las bacterias. Por otro lado, se describe que los niveles plasmáticos de rifampicina pueden ser 53% más bajos en pacientes con TB con diabetes, lo que podría afectar los resultados del tratamiento. Este hecho aunado a producción deprimida de IFN- γ y de IL-12 en pacientes diabéticos sugiere un compromiso de la respuesta inmune innata.^{20,21}

Cabe mencionar que, dentro de las limitaciones de la investigación al posible sesgo de información, ya que los datos recogidos fueron de historias clínicas. Para contrarrestar este sesgo, si durante la recolección se encontraban datos discordantes, que diferían entre sí o que no se podían entender, estos fueron excluidos del estudio. Por otro lado, no se estudió a la pobreza, contacto epidemiológico, el hacinamiento y la desnutrición, debido al proceso de recolección retrospectiva.

En relación a la investigación realizada se plantean como principales hallazgos, que los factores asociados a que un paciente adquiera tuberculosis pulmonar fueron: la adherencia al tratamiento antidiabético y la hemoglobina glicosilada. Además, como hallazgo se encontró cifras elevadas de TB MDR que indican que los pacientes con DM2 están más propensos a desarrollar tuberculosis pulmonar en su forma resistente

Agradecimientos

Al Hospital Nacional Dos de Mayo y su personal por habernos permitido realizar la investigación y habernos brindado las fuentes de información.

Bibliografía

- Ginter E, Simko V. *Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century*. Adv Exp Med Biol 771:42-50, 2012.
- Shu CC, Hsu C L, Wei YF y col. *Risk of Tuberculosis Among Patients on Dialysis: The Predictive Value of Serial Interferon-Gamma Release Assay*. Medicine (Baltimore) 95(22):e3813, 2016.
- Torres-Duque CA, Fuentes de Alcalá ZM, Rendón A y col. *Hoja de ruta para la eliminación de la tuberculosis en Latinoamérica y el Caribe*. Arch Bronconeumol <http://dx.doi.org/10.1016, 2017>.
- León P, Pría M, Perdomo I y col. *Aproximación teórica a las desigualdades sociales en la tuberculosis como problema de salud*. Rev Cub salud publica 41: 532-546, 2015.
- Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. *Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control*. Rev Peru Med Exp salud pública 34:299-310, 2017. doi:10.17843/rp-mesp.2017.342.2384.
- Mendoza-Ticona A. *Perú: aún estamos lejos de curarnos de la tuberculosis*. Acta méd Peru 35: 195-196,

2018. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000400001&lng=es.
7. Workneh MH, Bjune G, Yimer SA. *Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review*. PLoS One. 2017 Apr 21;12(4):e0175925. doi: 10.1371/journal.pone.0175925, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400500/>
 8. Hayashi S, Chandramohan D. *Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis*. Trop Med Int Health 23:1058–1070, 2018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.13133>.
 9. Restrepo BI, Schlesinger LS. *Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis*. Diabetes Res Clin Pract 106:191-9, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260985/>
 10. Heo EY, Choi N-K, Yang BR y col. *Tuberculosis is frequently diagnosed within 12 months of diabetes mellitus*. Int J Tuberc Lung Dis 19:1098-101,2015.
 11. Pin-Hui L, Han F, Ting-Chun y col. *Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study*. PLoS Med 13: e1002072, 2016.
 12. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M y col. *Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade, and multi-drug-resistant tuberculosis in Georgia*. Int J Tuberc Lung Dis 19:685-92, 2015.
 13. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. *Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study*. Biomed Res Int. 2016;2016:7273935. doi: 10.1155/2016/7273935
 14. Mahishale, V; Avuthu S, Bhagyashri P y col. *Effect of Poor Glycemic Control in Newly Diagnosed Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis and Type-2 Diabetes Mellitus*. Iran J Med Sci 42:144-151, 2017.
 15. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. *Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review*. PLoS One 12(4):e0175925, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0175925
 16. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME y col. *Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study*. Clin Infect Dis 65:2060-2068, 2017. doi: 10.1093/cid/cix632.
 17. Nathella K, Vaithilingam V B, Dina N y col. *Coincident Pre-Diabetes Is Associated with Dysregulated Cytokine Responses in Pulmonary Tuberculosis*. PLoS One 9(11), 2014. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112108>.
 18. Sharma D, Goel NK, Sharma MK y col. *Prevalence of Diabetes Mellitus and its Predictors among Tuberculosis Patients Currently on Treatment*. Indian J Community Med 43(4):302-306, 2018.
 19. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA y col. *Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev 15;7(1):161, 2018. doi: 10.1186/s13643-018-0828-0
 20. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J y col. *Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis*. J Infect 77:469-478, 2018. doi: 10.1016/j.jinf.2018.10.004.
 21. Rumende CM. *Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis*. Acta Med Indones 50:1-2, 2018.