

Sindemia de diabetes mellitus y tuberculosis en el contexto de la pandemia

Arlette Angélica Barreno Bonilla ¹

arlett_barreno@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-4154-6948>

Universidad Técnica de Ambato – Ecuador

RESUMEN:

La Tuberculosis (TB) es una infección respiratoria causante de muerte en los países en desarrollo. La Diabetes Mellitus (DM) debilita el sistema inmunológico, provocando que los pacientes sean más susceptibles a la TB. Esta relación es preocupante, especialmente porque ambas enfermedades son prevalentes y el COVID-19 ha afectado la detección de TB, aumentando la mortalidad, por lo que la detección y el tratamiento precoces son cruciales. Objetivo: Elaborar una revisión bibliográfica sobre la sindemia de diabetes mellitus y tuberculosis en el contexto de la pandemia. Metodología: Se revisaron 24 artículos que incluían los criterios de búsqueda en bases de datos actualizadas. Resultados y Discusión: La diabetes mellitus aumenta el riesgo de tuberculosis activa, farmacorresistencia, fracaso del tratamiento y enfermedad recurrente, además, el mal control de la misma produce efectos negativos sobre la susceptibilidad y los resultados adversos de la tuberculosis. La prevalencia de diabetes mellitus entre los pacientes con tuberculosis oscila entre 1,9% y 35%. La relación entre la tuberculosis y la diabetes mellitus es compleja y aumenta el riesgo de mortalidad. El perfil de los pacientes con Tb y DM es diferente al de los pacientes con TB solamente. Conclusiones: La diabetes aumenta el riesgo de tuberculosis y farmacorresistencia, y un mejor control de la diabetes puede reducir estos riesgos. La Organización Mundial de la Salud identifica a la diabetes como un factor de riesgo importante y reemergente de tuberculosis.

Palabras claves: *diabetes mellitus; tuberculosis; sindemia.*

¹ Autor Principal

Syndemic of diabetes mellitus and tuberculosis in the context of the pandemic

ABSTRACT:

Tuberculosis (TB) is a respiratory infection that causes death in developing countries. Diabetes Mellitus (DM) weakens the immune system, making patients more susceptible to TB. This relationship is worrying, especially since both diseases are prevalent and COVID-19 has affected TB detection, increasing mortality, so early detection and treatment are crucial. Objective: To prepare a bibliographic review on the syndemic of diabetes mellitus and tuberculosis in the context of the pandemic. Methodology: 24 articles that included the search criteria in updated databases were reviewed. Results and Discussion: Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis, drug resistance, treatment failure and recurrent disease, in addition, its poor control produces negative effects on susceptibility and adverse results of tuberculosis. The prevalence of diabetes mellitus among tuberculosis patients ranges from 1.9% to 35%. The relationship between tuberculosis and diabetes mellitus is complex and increases the risk of mortality. The profile of patients with TB and DM is different from that of patients with TB only. Conclusions: Diabetes increases the risk of tuberculosis and drug resistance, and better control of diabetes can reduce these risks. The World Health Organization identifies diabetes as a major and re-emerging risk factor for tuberculosis.

Keywords: *diabetes mellitus; tuberculosis; syndemic.*

Artículo recibido 25 marzo 2023

Aceptado para publicación: 25 abril 2023

INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis (TB) es una de las infecciones respiratorias más comunes en todo el mundo y una de las principales causas de muerte, especialmente en los países en desarrollo. Esta enfermedad es causada por el contacto inicial con bacilos viables de *Mycobacterium tuberculosis*, que, si no se erradican por completo, pueden progresar a un estado infeccioso latente con un riesgo de por vida de 5% a 15% de progresión a tuberculosis activa (Antonio-Arques et al., 2021; Mariani et al., 2020).

A su vez, la diabetes mellitus (DM) también constituye un importante problema de salud pública, por ser una enfermedad crónica no transmisible, cuya incidencia se ha incrementado en los últimos años debido al nuevo estilo de vida de la sociedad. Esto puede comprometer y alterar la capacidad inmunológica del huésped, haciéndolo más susceptible a diversas enfermedades infecciosas como la tuberculosis. Además de tener un impacto significativo en el resultado del tratamiento de la tuberculosis. Específicamente, se asocia con conversión tardía del cultivo de esputo, mayor riesgo de fracaso del tratamiento y mayor riesgo de recaída y mortalidad por tuberculosis. y el desarrollo de resistencia a los medicamentos antituberculosos (Du et al., 2021; McMurry et al., 2019).

La relación entre la diabetes y la tuberculosis es cada vez más preocupante debido a la creciente prevalencia mundial de diabetes mellitus en entornos donde la tuberculosis es más prevalente, combinada con una deficiente respuesta inmunitaria de los pacientes que la padecen y que tienen un riesgo dos o tres veces mayor de contraerla en relación a la población general, lo cual genera que el control glucémico en estos pacientes sea difícil. Como resultado, la tuberculosis podría convertirse en una epidemia, que podría desbordar los esfuerzos de varias organizaciones de salud para combatirla. (Eckold et al., 2021; Lyu et al., 2020).

El diagnóstico temprano de infecciones activas por *Mycobacterium tuberculosis* ha sido un desafío, porque sus primeros síntomas pueden coincidir con los de la infección por SARS-COV-2, aunque se desarrollan más rápidamente cuando se infectan con este virus. De hecho, un estudio sistemático en Rusia afirma que las personas con tuberculosis ya no son susceptibles al COVID-19.

Sin embargo, las personas con tuberculosis son más propensas a desarrollar complicaciones graves por el COVID-19. Se estima que la capacidad de detección de nuevos casos de tuberculosis se ha reducido en un 25% debido a la saturación sanitaria provocada por la pandemia, lo que ha provocado un aumento de la mortalidad en caso de contagio (Gao et al., 2021; Harries et al., 2021; Leal et al., 2019).

La posibilidad de una asociación entre la diabetes mellitus y la tuberculosis es un desafío importante y creciente para el control de la tuberculosis, los pacientes que padecen ambas enfermedades pueden experimentar una alta tasa de fracaso del tratamiento antifímico e inclusive aumento de la mortalidad. Los estudios han demostrado que la diabetes mellitus puede aumentar el riesgo de tuberculosis activa y, por lo tanto, empeorar el cuadro clínico, es decir, debilitar el buen control de la tuberculosis (Jain et al., 2020; Pearson et al., 2019; Ugarte-Gil et al., 2020).

Con el tiempo, se ha determinado que este tipo de sindemia tiende a ser más prevalente en países donde la tuberculosis es endémica y donde la prevalencia de diabetes es alta. Por lo tanto, se recomienda la prueba de *Mycobacterium tuberculosis* en países con una alta incidencia de la misma en pacientes infectados por SARS-COV-2 y viceversa, ya que la clave de ambas enfermedades es el aislamiento, diagnóstico y tratamiento precoz (Ayelign et al., 2019; Holland et al., 2021; Visca et al., 2021).

METODOLOGÍA:

El propósito de esta revisión bibliográfica es resumir información relevante para recopilar datos sobre la relación entre la diabetes mellitus y el desarrollo de tuberculosis activa. Para ello se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, Elsevier, Google Scholar y SCIELO. Los términos de búsqueda incluyen "diabetes" Y "tuberculosis" Y "COVID-19" y sus equivalentes en inglés. La búsqueda se limitó a artículos académicos de texto completo escritos en inglés o español y publicados entre 2015 y diciembre de 2022.

La selección de información se basó en tres puntos principales de interés: la relación entre la tuberculosis y la diabetes mellitus tipo II, el cuadro clínico de la sindemia de diabetes mellitus y tuberculosis, los factores de riesgos asociados a la sindemia de diabetes mellitus y tuberculosis, y como estos se han agravado durante la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, se excluyeron los

artículos que no contribuyeron al objetivo especificado y no se ajustaron al lapso de tiempo mencionado previamente. Aplicando criterios de selección seleccionados, se encontraron 24 artículos científicos que contribuyeron a esta investigación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

La relación entre diabetes mellitus y tuberculosis fue descrita por primera vez en el siglo IV por Avicenna, un filósofo persa, y la comorbilidad fue un tema frecuente en la literatura médica en la primera mitad del siglo XX. Pero esta literatura disminuyó a medida que la asociación se hizo menos evidente con la introducción de la insulina para los pacientes con diabetes mellitus y los antibióticos para la tuberculosis. En la década de 1980 comenzaron a resurgir publicaciones sobre tuberculosis y la diabetes mellitus conjunta, en paralelo con la “pandemia” de diabetes mellitus: la prevalencia global de diabetes mellitus entre adultos ha aumentado un 20% en menos de 30 años, y se estima que el número de individuos con diabetes mellitus alcance los 642 millones a nivel mundial para el año 2040, con la mayoría (80 %) de los pacientes viviendo en países de ingresos bajos y medianos donde la tuberculosis también es endémica. En consecuencia, la Organización Mundial de la Salud ha identificado a la diabetes mellitus como un factor de riesgo de tuberculosis desatendido, importante y reemergente (Restrepo, 2016; Ugarte-Gil et al., 2020) En cuanto a la tuberculosis, la diabetes mellitus aumenta el riesgo de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*, así como el riesgo de farmacorresistencia, fracaso del tratamiento y enfermedad recurrente. La diabetes mellitus mal controlada tiene efectos potentes sobre la susceptibilidad a la tuberculosis y los resultados adversos de la tuberculosis, y aunque la evidencia aún es limitada, como se muestra en una revisión sistemática reciente, hay evidencia creciente de que un mejor control de la diabetes mellitus revierte algunos de estos riesgos (van Crevel et al., 2018).

La tuberculosis y la diabetes mellitus llamaron intensamente la atención en los últimos años, una revisión sistemática mostró que la prevalencia de diabetes mellitus entre los pacientes con tuberculosis es alta, oscilando entre el 1,9% y el 35%. Los estudios han indicado que, en algunos países de bajos y medianos ingresos con alta prevalencia de tuberculosis, se espera que la incidencia de diabetes aumente drásticamente. Para los pacientes con tuberculosis activa, la

diabetes mellitus puede conducir a malos resultados del tratamiento de la tuberculosis, una mayor probabilidad de recaída y un mayor riesgo de muerte, junto con otras consecuencias no deseadas, como la tuberculosis multidrogoresistente. (Du et al., 2021; Gao et al., 2021).

En estudios para simular el primer encuentro entre *Mycobacterium tuberculosis* y la respuesta inmunitaria innata de un huésped sin tuberculosis con diabetes mellitus, se encontró que los monocitos de individuos sanos con diabetes mellitus (frente a individuos sin diabetes mellitus) tienen una asociación significativamente reducida (unión y fagocitosis) con *Mycobacterium tuberculosis*. Este defecto parece ser atribuible a alteraciones en los propios monocitos diabéticos, así como en las opsoninas séricas para *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente el componente C3 del complemento, que media la fagocitosis de *Mycobacterium tuberculosis*. Estos hallazgos in vitro en humanos son consistentes con las observaciones in vivo en ratones con diabetes mellitus crónica, en los que también hay una captación reducida de *Mycobacterium tuberculosis* por los macrófagos alveolares dentro de las 2 semanas posteriores a la infección (Ayelign et al., 2019).

Además, este modelo de diabetes mellitus crónica en ratones está asociado con una inmunidad innata retardada a *Mycobacterium tuberculosis* debido a la entrega tardía de células presentadoras de antígeno portadoras de *Mycobacterium tuberculosis* a los ganglios linfáticos de drenaje pulmonar. La fagocitosis eficiente y el cebado de las respuestas inmunitarias adaptativas son necesarios para activar la respuesta inmunitaria mediada por células que restringe el crecimiento inicial de *Mycobacterium tuberculosis*, y es probable que estos retrasos contribuyan al mayor riesgo de infección y persistencia de la bacteria en los pacientes con diabetes mellitus diabetes mellitus (Restrepo, 2016)

Dado que la eliminación eficaz de *Mycobacterium tuberculosis* por parte de los fármacos antimicobacterianos requiere la cooperación entre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, la mayor frecuencia de resultados adversos en pacientes con diabetes mellitus sugiere que la respuesta inmunitaria hiperreactiva a los antígenos micobacterianos en pacientes con TB y DM no es eficaz para *Mycobacterium tuberculosis*. Hay varias explicaciones posibles para la contribución de la inmunidad disfuncional a estos resultados adversos del tratamiento. (Al-Rifai

et al., 2017; Visca et al., 2021)

La mayor respuesta Th1 y Th17 está presente solo en la sangre periférica de pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus, mientras que las respuestas antiinflamatorias que facilitan el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* ocurren solo en los pulmones. Hay una mayor producción de citocinas proinflamatorias como IFN- γ en los pulmones de los seres humanos (como se observa en los ratones), pero no es eficaz para la activación posterior de los macrófagos o las células T citotóxicas que, en última instancia, destruyen la *Mycobacterium tuberculosis*. La hiperreacción a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* puede ser perjudicial y contribuir al daño del tejido pulmonar, con una tuberculosis más grave y una mayor frecuencia de muerte en pacientes con ambas enfermedades. (Ayelign et al., 2019; Ugarte-Gil et al., 2020)

Comprender esta compleja relación entre la inmunidad excesiva y la tuberculosis y diabetes mellitus ayudará a mejorar el manejo clínico de los pacientes con tuberculosis, independientemente de su estado de diabetes mellitus. Actualmente existen investigaciones centradas en la investigación de terapias dirigidas al huésped que se combinen con antibióticos para la eliminación efectiva de *Mycobacterium tuberculosis*. El objetivo de estas terapias es estimular los mecanismos inmunitarios que disminuyen el exceso de inflamación para reducir el daño al tejido pulmonar y limitar el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. (Restrepo, 2016)

El medicamento más utilizado para la diabetes mellitus tipo II, la metformina, es uno de los candidatos para la terapia dirigida al huésped de la tuberculosis. Varios estudios sugieren que este fármaco puede ser beneficioso para el control de la tuberculosis, al reducir la inflamación nociva asociada con la patología inmunitaria y mejorar la actividad antimicobacteriana de las células inmunitarias. Sin embargo, se requieren estudios más específicos para esclarecer aún más la relación entre la metformina y *Mycobacterium tuberculosis*, evaluando cuidadosamente los riesgos y beneficios (Restrepo, 2016) (Degner et al., 2018; Oglesby et al., 2019)

Factores de riesgo

Aquellos pacientes con diabetes mellitus que no lleven un buen control de la patología misma, así como el tabaquismo y las complicaciones macro y microvasculares, son factores que aumentan el riesgo de padecer tuberculosis y a la vez su mortalidad. Por lo tanto, es claro que el manejo clínico

de la combinación de tuberculosis y diabetes mellitus es importante. A nivel poblacional, la contribución de la diabetes mellitus a la tuberculosis está generalmente entre el 10% y el 20%, pero puede variar sustancialmente incluso dentro de un mismo país, por ejemplo, en el Reino Unido, el riesgo atribuible a la población general es del 10 %, pero el riesgo aumenta al 20 % en los hombres asiáticos. El riesgo aumenta especialmente en países donde la tuberculosis y la diabetes mellitus son endémicas, como India y México (Ruissen et al., 2021)(Jain et al., 2020) (van Crevel et al., 2018)(Restrepo, 2016)

Muchos estudios sugieren que la diabetes mellitus está asociada con la presentación clínica de la tuberculosis. Es decir, los pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus (frente a los pacientes con tuberculosis sin diabetes mellitus) tienen más probabilidades de presentar tuberculosis pulmonar (frente a extrapulmonar), cavitaria (frente a no cavitaria) y tuberculosis con baciloscopía positiva en el momento del diagnóstico. Durante el curso del tratamiento de la tuberculosis, los pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus tardan más en pasar de un frotis de esputo positivo a negativo. Algunos estudios también encuentran que los pacientes con diabetes mellitus tienen más probabilidades de presentar tuberculosis multidrogoresistente (MDR). (Ugarte-Gil et al., 2020; van Crevel et al., 2018)

El perfil de los pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus es notablemente diferente al de los pacientes con tuberculosis solamente, siendo los pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus mayores, obesos y más propensos a ser mujeres, que no tienen tanta probabilidad de presentar factores clásicamente asociados con la tuberculosis, como abuso de alcohol, consumo de drogas ilícitas, encarcelamiento o estados de inmunodepresión como el VIH-SIDA. Los pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus (frente a los pacientes con tuberculosis solamente) también tienen más probabilidades de tener un nivel educativo más bajo y un mayor desempleo, lo que complica el manejo de la tuberculosis y la diabetes mellitus dado que estos factores sociodemográficos están asociados con un menor acceso a la atención médica y un peor control de la glucosa.(Crisan-Dabija et al., 2020; Lyu et al., 2020)

Dado que aproximadamente el 50 % de los pacientes con diabetes mellitus en los países en desarrollo desconocen su diagnóstico, las instituciones de salud de tuberculosis se están

convirtiéndose en centros para nuevos diagnósticos de diabetes mellitus en todo el mundo. Algunos estudios muestran que los pacientes con tuberculosis y diabetes mellitus recién diagnosticada (frente a los pacientes con diabetes mellitus previamente diagnosticada) tienen un perfil diferente: es más probable que sean hombres y más jóvenes y que tengan una HbA1c más bajo. Esto resalta la importancia de llegar a los hombres que no tienen tanta probabilidad de estar en contacto con el sistema de salud como las mujeres, o para identificar a los pacientes que se encuentran en una etapa más temprana de su diabetes mellitus antes de la presentación de complicaciones macrovasculares. Por lo tanto, un desafío creciente de salud pública para los países de ingresos bajos y medianos donde es más probable que ambas enfermedades converjan es coordinar la atención a largo plazo requerida para la diabetes mellitus con la atención inmediata a corto plazo requerida para el control de la tuberculosis. (Mariani et al., 2020; Ministerio de Salud Pública, 2018; Sarinoglu et al., 2020)

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus aumenta el riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* y tuberculosis activa, así como el riesgo de farmacoresistencia, fracaso del tratamiento y enfermedad recurrente. La literatura médica del siglo XX hablaba de la relación entre la diabetes mellitus y la tuberculosis, pero esta disminuyó con la introducción de la insulina para los pacientes diabéticos y los antibióticos para la tuberculosis. Sin embargo, en la década de 1980 comenzaron a surgir publicaciones sobre la tuberculosis y la diabetes mellitus conjunta, en paralelo con la pandemia de diabetes mellitus.

La Organización Mundial de la Salud ha identificado a la diabetes mellitus como un factor de riesgo de tuberculosis desatendido, importante y reemergente. La fagocitosis eficiente y el cebado de las respuestas inmunitarias adaptativas son necesarios para activar la respuesta inmunitaria mediada por células que restringe el crecimiento inicial de *Mycobacterium tuberculosis*, y es probable que los retrasos en estos procesos contribuyan al mayor riesgo de infección y persistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes con diabetes mellitus. En consecuencia, un mejor control de la diabetes mellitus puede revertir algunos de estos riesgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Al-Rifai, R. H., Pearson, F., Critchley, J. A., & Abu-Raddad, L. J. (2017). Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *12*(11), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>
 2. Antonio-Arques, V., Franch-Nadal, J., & Caylà, J. A. (2021). Diabetes and tuberculosis: A syndemic complicated by COVID-19. *Medicina Clínica (English Edition)*, *157*(6), 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2021.04.006>
 3. Ayelign, B., Negash, M., Genetu, M., Wondmagegn, T., & Shibabaw, T. (2019). Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/6196532>
 4. Crisan-Dabija, R., Grigorescu, C., Pavel, C.-A., Artene, B., Popa, I. V., Cernomaz, A., & Burlacu, A. (2020). Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes. *Canadian Respiratory Journal*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>
 5. Degner, N. R., Wang, J. Y., Golub, J. E., & Karakousis, P. C. (2018). Metformin Use Reverses the Increased Mortality Associated with Diabetes Mellitus during Tuberculosis Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, *66*(2), 198–205. <https://doi.org/10.1093/cid/cix819>
 6. Du, Q., Wang, L., Long, Q., Zhao, Y., & Abdullah, A. S. (2021). Systematic review and meta-analysis: Prevalence of diabetes among patients with tuberculosis in China . *Tropical Medicine & International Health*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/tmi.13686>
- SindeEckold, C., Kumar, V., Weiner, J., Alisjahbana, B., Riza, A. L., Ronacher, K., Coronel, J., Kerry-Barnard, S., Malherbe, S. T., Kleynhans, L., Stanley, K., Ruslami, R., Ioana, M., Ugarte-Gil, C., Walzl, G., van Crevel, R., Wijmenga, C., Critchley, J. A., Dockrell, H. M., ... Apriani, L. (2021). Impact of intermediate hyperglycemia and diabetes on immune

- dysfunction in tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), 69–78. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa751>
7. Gao, Y., Liu, M., Chen, Y., Shi, S., Geng, J., & Tian, J. (2021). Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 194–196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
 8. Harries, A. D., Kumar, A. M. V., Satyanarayana, S., Lin, Y., Dlodlo, R. A., Khogali, M., Zachariah, R., & Kapur, A. (2021). TB and COVID-19: Paying attention to diabetes mellitus. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 115(6), 600–602. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traab035>
 9. Holland, D., Heald, A., & Fryer, A. (2021). Impact of the UK COVID-19 pandemic on HbA1c testing and its implications for diabetes diagnosis and management. *The International Journal of Clinical Practice*, 75. <https://doi.org/10.1101/2020.10.25.20200>
 10. Jain, V. K., Iyengar, K. P., Samy, D. A., & Vaishya, R. (2020). Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 1439–1443. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.034>
 11. Leal, B. do N., Mesquita, C. R., Nogueira, L. M. V., Rodrigues, I. L. A., Oliveira, L. F. de, & Caldas, R. J. C. (2019). Spatial analysis on tuberculosis and the network of primary health care. *Revista brasileira de enfermagem*, 72(5), 1197–1202. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0897>
 12. Lyu, M., Wang, D., Zhao, J., Yang, Z., Chong, W., Zhao, Z., Ming, L., & Ying, B. (2020). A novel risk factor for predicting anti-tuberculosis drug resistance in patients with tuberculosis complicated with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Infectious Diseases*, 97, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.080>
 13. Mariani, J., Ferrante, D., Battistella, G., Langsam, M., Pérez, F., & Macchi, A. (2020). Evaluación del primer nivel de atención para el control de la tuberculosis en Buenos Aires,

- Argentina. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 44. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.156>
14. McMurry, H. S., Mendenhall, E., Rajendrakumar, A., Nambiar, L., Satyanarayana, S., & Shivashankar, R. (2019). Coprevalence of type 2 diabetes mellitus and tuberculosis in low-income and middle-income countries: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3066>
 15. Ministerio de Salud Pública. (2018). Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. En *Ministerio de Salud Pública*.
 16. Oglesby, W., Kara, A. M., Granados, H., & Cervantes, J. L. (2019). Metformin in tuberculosis: beyond control of hyperglycemia. *Infection*, 47(5), 697–702. <https://doi.org/10.1007/S15010-019-01322-5>
 17. Pearson, F., Huangfu, P., McNally, R., Pearce, M., Unwin, N., & Critchley, J. A. (2019). Tuberculosis and diabetes: Bidirectional association in a UK primary care data set. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 73(2), 142–147. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-211231>
 18. Restrepo, B. I. (2016). Diabetes and Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 4(6), 1–11. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec>
 19. Ruissen, M. M., Regeer, H., Landstra, C. P., Schroijen, M., Jazet, I., Nijhoff, M. F., Pijl, H., Ballieux, B. E. P. B., Dekkers, O., Huisman, S. D., & de Koning, E. J. P. (2021). Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002035>
 20. Sarinoglu, R. C., Sili, U., Eryuksel, E., Yildizeli, S. O., Cimsit, C., & Yagci, A. K. (2020). Tuberculosis and COVID-19: An overlapping situation during pandemic. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(7), 721–725. <https://doi.org/10.3855/JIDC.13152>

21. Ugarte-Gil, C., Alisjahbana, B., Ronacher, K., Riza, A. L., Koesoemadinata, R. C., Malherbe, S. T., Cioboata, R., Llontop, J. C., Kleynhans, L., Lopez, S., Santoso, P., Marius, C., Villaizan, K., Ruslami, R., Walzl, G., Panduru, N. M., Dockrell, H. M., Hill, P. C., Allister, S. M., ... van Crevel, R. (2020). Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The tandem study. *Clinical Infectious Diseases*, 70(5), 780–788. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz284>
22. van Crevel, R., Koesoemadinata, R., Hill, P. C., & Harries, A. D. (2018). Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(12), 1404–1410. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0340>
23. Visca, D., Ong, C. W. M., Tiberi, S., Centis, R., D'Ambrosio, L., Chen, B., Mueller, J., Mueller, P., Duarte, R., Dalcolmo, M., Sotgiu, G., Migliori, G. B., & Goletti, D. (2021). Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. En *Pulmonology* (Vol. 27, Número 2, pp. 151–165). Elsevier Espana S.L.U. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
- 24.