

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Tuberculosis farmacorresistente y diabetes: estudio de casos y controles en un hospital peruano

Drug-resistant tuberculosis and diabetes: a case-control study in a Peruvian hospital


Elizabeth Ponce de León-Padilla¹ , Johan Azañero-Haro^{1,2} 

¹Universidad Nacional Federico Villarreal, Facultad de medicina. Lima, Perú.

²Hospital Nacional Hipólito Unanue, Departamento de medicina interna. Lima, Perú.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

Evaluadores:

Víctor San Martín. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

Desiree Almirón. Instituto de Medicina Tropical. Paraguay. 

RESUMEN

Introducción: la tuberculosis farmacorresistente sigue siendo endémica y un importante problema de salud pública a nivel mundial, lo que resulta en una alta morbilidad. Las personas con diabetes son más susceptibles a las infecciones debido a la inmunosupresión, por lo que es importante reconocer los factores que predisponen a la tuberculosis farmacorresistente.

Objetivo: identificar a la diabetes como factor asociado a la tuberculosis farmacorresistente en pacientes del Programa de prevención y control de la tuberculosis de un hospital peruano nivel II-2 del 2015 al 2021.

Metodología: se realizó un estudio analítico de casos y controles, pareados por edad y sexo, se incluyó 66 pacientes con tuberculosis farmacorresistente (casos) y 198 pacientes con tuberculosis sensible (controles). Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para el análisis bivariado y el cálculo del Odds Ratio. Se utilizó la regresión logística múltiple para el análisis multivariado.

Resultados: el 9,1% de los casos y el 4% de los controles tenían diabetes, con OR 2,48 (IC 95% 0,68 – 8,47) y sin diferencias significativas. En el análisis multivariado, la diabetes fue estadísticamente significativa, aumentando el OR a 3,40 (IC 95% 1,01 – 11,49; p= 0,01).

Conclusión: la diabetes se asoció con un mayor riesgo de tuberculosis farmacorresistente en pacientes del Programa de prevención y control de la tuberculosis en un hospital peruano nivel II-2.

Palabras claves: tuberculosis pulmonar, diabetes mellitus, tuberculosis resistente a múltiples medicamentos, tuberculosis extensivamente resistente a múltiples medicamentos.

Artículo recibido: 29 abril 2023 **Artículo aceptado:** 14 junio 2023

Autor correspondiente:

Johan Azañero Haro

Correo electrónico: johan1675@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

ABSTRACT

Introduction: Drug-resistant tuberculosis continues to be endemic and a major public health problem worldwide, resulting in high morbidity. People with diabetes are more susceptible to infections due to immunosuppression, therefore it is important to recognize the factors that predispose to drug-resistant tuberculosis.

Objective: To identify diabetes as a factor associated with drug-resistant tuberculosis in patients of the Tuberculosis Prevention and Control Program of a level II-2 Peruvian hospital from 2015 to 2021.

Methodology: An analytical case-control study was carried out, matched by age and sex, including 66 patients with drug-resistant tuberculosis (cases) and 198 patients with sensitive tuberculosis (controls). The chi-square test was used for the bivariate analysis and Odds Ratio calculation was also made. Multiple logistic regression was used for multivariate analysis.

Results: 9.1% of the cases and 4% of the controls had diabetes, with OR 2.48 (95% CI 0.68 - 8.47) and without significant differences. In the multivariate analysis, diabetes was statistically significant, increasing the OR to 3.40 (95% CI 1.01 - 11.49; $p=0.01$).

Conclusion: Diabetes was associated with an increased risk of drug-resistant tuberculosis in patients of the Tuberculosis Prevention and Control Program at a level II-2 Peruvian hospital.

Keywords: pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus, multidrug resistant tuberculosis, extensively multidrug resistant tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la incidencia mundial en 2020 fue de aproximadamente 9,9 millones. Perú y Brasil son los países latinoamericanos donde se concentró algo más de la mitad de los casos⁽²⁾.

La tuberculosis farmacorresistente (TB-MDR) se define como la resistencia a la isoniazida y rifampicina, dos de los antituberculosos de primera línea. La OMS estimó que la incidencia de tuberculosis resistente a rifampicina o rifampicina/isoniacida fue de poco más de 130.000 casos en el 2020, con aproximadamente 90% de todos los casos concentrados en 10 países de las Américas, de los cuales Perú fue el país con mayor incidencia⁽²⁾.

La prevalencia de diabetes está aumentando en los países de bajos y medianos ingresos en zonas con alta incidencia de TB⁽³⁾. En todo el mundo, más de 500 millones padecen de diabetes y se espera que este número aumente a casi 650 millones en la próxima década⁽⁴⁾.

La diabetes y la TB-MDR son problemas importantes de salud pública, ya que el número de casos sigue aumentando. Los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de infección debido a cambios en el sistema inmunitario causados por la hiperglucemia⁽⁵⁾. La disfunción inmunitaria que afecta el desarrollo de la TB en los diabéticos aumenta la probabilidad de TB grave y la resistencia farmacológica a los antituberculosos⁽⁶⁾. Algunos estudios han encontrado que los sujetos con diabetes tenían mayor riesgo de TB-MDR^(7,8), mientras que otros estudios no han encontrado tal asociación^(9,10).

Es importante identificar si la diabetes es un factor de riesgo para la TB-MDR ya que esto permitiría un fortalecimiento con actividades preventivas mediante la detección precoz y oportuna de pacientes con TB lo que a su vez podría ayudar a reducir la carga de estas condiciones en la sociedad. Asimismo, para implementar una política sanitaria de TB para los pacientes con diabetes facilitando la vigilancia y un seguimiento más estricto de ambas enfermedades.

También permitiría impulsar la implementación de estrategias preventivas enfocadas en aquellas personas con diabetes proporcionándoles información a los mismos sobre la importancia del control de su enfermedad a fin de reducir el riesgo de tuberculosis. Finalmente, la difusión de nuestros resultados podría ayudar a crear conciencia sobre la relación entre la diabetes y la TB-MDR, tanto entre los profesionales de la salud como en la población en general.

METODOLOGÍA

Diseño: se realizó un estudio analítico retrospectivo de casos y controles. La población incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años con TB mayores de 18 años inscritos en el Programa de prevención y control de tuberculosis (PCT) 2015-2021 en el Hospital de Huaycán, un hospital de nivel II-2 ubicado en Lima Este, Perú. Este estudio fue registrado en la Facultad de medicina y aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital de Huaycán (Proveído de investigación N°010-2022).

Población de estudio: se consideraron casos a los pacientes con TB-MDR por prueba rápida y/o convencional, y controles los pacientes con TB sensible. Se tomaron como muestra a todos los casos encontrados en el universo y se asignaron tres controles a cada caso. La muestra incluyó a 66 pacientes con TB-MDR en el grupo de casos en comparación con un grupo control de 198 pacientes con TB sensible seleccionados aleatoriamente, pareados por edad y sexo. Se incluyeron en el estudio un total de 264 pacientes.

La TB-MDR se consideró como variable dependiente y la diabetes como variable independiente. Las variables intervinientes se agruparon en dimensiones sociodemográficas (género, edad, nivel educativo, estado civil, ocupación), epidemiológicas (contacto epidemiológico con TB-MDR, familiares fallecidos por TB), clínicas (estado nutricional, infección por VIH, otras comorbilidades, uso de alcohol, uso de drogas ilícitas, privados de libertad y trabajadores de salud) y farmacológicas (antecedente de TB sensible curada, antecedentes de fracaso terapéutico a fármacos de primera línea, antecedente de mala adherencia farmacológica).

La variable estado nutricional se definió por el índice de masa corporal (IMC) y la variable "otras comorbilidades" fue la presencia de una o más patologías asociadas además de la TB. La dimensión farmacológica se determinó de acuerdo con la norma técnica peruana para la atención de pacientes con tuberculosis⁽¹¹⁾.

Análisis estadístico: se utilizó un formulario para la recolección de datos creado por los autores. La información obtenida se analizó utilizando Stata v.17™. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para determinar la asociación entre las variables independientes y dependientes, y se calculó el Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% que se consideró significativamente estadística a $p < 0,05$. A través de las medidas de riesgos ajustados, se utilizó la regresión logística múltiple para evaluar las variables intervinientes y determinar su impacto en la TB-MDR.

RESULTADOS

En el estudio predominó el sexo masculino tanto en los casos como los controles y las medianas para las edades de los casos y controles fueron de 27 y 26 años, respectivamente. Los que trabajaban representaron 63,6% y 72,2% de los casos y controles, respectivamente. La secundaria completa fue el nivel dominante tanto en los casos como en los controles. El 51,5% de los casos y 56,6% de los controles eran solteros. Los antecedentes familiares revelaron que el contacto epidemiológico con pacientes con TB-MDR fue estadísticamente significativa. Sin embargo, los antecedentes personales

resultaron estadísticamente significativos: 19,7% de los casos y 8,1% de los controles tenían antecedentes de mala adherencia farmacológica ($p=0,009$); el uso de alcohol en 16,7% de los casos y 5,6% de los controles ($p=0,005$) y el uso de drogas ilícitas en 21,2% de los casos y 4,0% de los controles ($p=0,001$). La infección por VIH se detectó en 6,1% de los casos y en 3,5% de los controles (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con tuberculosis sensible y farmacorresistente del Hospital de Huaycán, Perú, 2015-2021.

Variables	Casos (n 66)	Controles (n 198)	Valor p
Características sociodemográficas			
Edad (años)	27 (22-34)*	26 (22-34)*	0,988**
Hombres	46 (69,7%)	140 (70,7%)	0,876
Peso (kilos)	53,5 (49-62,5)*	57,9 (51,5-65)*	0,0561**
Talla (metros)	1,60 ± 0,72†	1,61 ± 0,83†	0,1804***
IMC	21,8 (18,9-23,5)*	22,1 (19,9-24,3)*	0,0611**
Nivel educativo			0,160****
Primaria incompleta	3 (4,6 %)	12 (6,0 %)	
Primaria completa	2 (3,0 %)	6 (3,0 %)	
Secundaria incompleta	11 (16,7 %)	27 (13,6 %)	
Secundaria completa	32 (48,5 %)	113 (57 %)	
Superior incompleta	13 (19,7 %)	15 (7,6 %)	
Superior completa	5 (7,6 %)	20 (10,1 %)	
Personas que trabajan	42 (63,6%)	143 (72,2%)	0,253****
Estado civil			0,121****
Soltero	34 (51,5%)	112 (56,6%)	
Separado	7 (10,6%)	6 (3,0%)	
Casado	2 (3,0%)	14 (7,1%)	
Conviviente	23 (34,9%)	64 (32,3%)	
Viudo	0	2 (1,0%)	
Antecedentes familiares			
Contacto epidemiológico con personas con TB sensible	3 (4,6%)	35 (17,7%)	0,008****
Contacto epidemiológico con personas con TB-MDR	14 (21,2%)	2 (1,0%)	0,001****
Familiares fallecidos con TB	2 (3,0%)	5 (2,5%)	0,557****
Antecedentes personales de			
TB sensible curada	6 (9,1%)	17 (8,5%)	0,900****
Fracaso a esquema de primera línea	11 (16,7%)	0	0,001****
Mala adherencia farmacológica	13 (19,7%)	16 (8,1%)	0,009****
Uso de alcohol	11 (16,7%)	11 (5,6%)	0,005****
Uso de drogas ilícitas	14 (21,2%)	8 (4,0%)	0,001****
Comorbilidades			
Diabetes	6 (9,1%)	8 (4,0%)	0,106****
VIH positivo	4 (6,1%)	7 (3,5%)	0,284****
Otras	5 (7,6%)	10 (5,1%)	0,310****
Privados de libertad	8 (12,1%)	12 (6,1%)	0,107****
Trabajadores de salud	1 (1,5%)	3 (1,5%)	0,686****

*Mediana (rango intercuartil) †Media ± desviación estándar. ** Prueba de Mann Whitney. ***Prueba t para varianzas iguales. **** Prueba de chi cuadrado.

IMC= índice de masa corporal TB= tuberculosis MDR= farmacorresistente VIH= virus de la inmunodeficiencia humana

Para las variables: trabajadores de salud, privados de libertad, otras comorbilidades, antecedente de TB sensible curada y familiares fallecidos por TB, no se observó significancia estadística (tabla 1).

La diabetes estuvo presente en 9,1% de los casos y 4% de los controles, no se encontró diferencia significativa con OR 2,48 (IC 95% 0,68 – 8,47). Sin embargo, utilizando la regresión logística en el análisis multivariado, se demostró que los pacientes con TB tenían tres veces más probabilidades de TB-MDR en el grupo con diabetes que en el grupo sin diabetes. Este resultado fue estadísticamente significativo después de ajustar por las siguientes variables: exposición a pacientes con TB-MDR, antecedentes de fracaso terapéutico, antecedentes de mala adherencia farmacológica, antecedentes de uso de alcohol y uso de drogas ilícitas, el OR aumentó a 3,40 (IC 95% 1,01 – 11,49; $p=0,01$) (tabla 2).

Tabla 2. Factores asociados a tuberculosis farmacorresistente en pacientes del del Hospital de Huaycán, Perú, 2015-2021.

Variables	OR crudo (IC 95%)	Valor p	OR ajustado (IC 95%)*	Valor p
Diabetes	2,48 (0,68-8,47)	0,096	3,40 (1,01-11,49)	0,001
Contacto epidemiológico con personas con TB-MDR	26,38 (5,69-242,66)	0,001		
Historia de fracaso farmacológico	39,6 (5,45-1712,41)	0,001		
Historia de mala adherencia farmacológica	2,79 (1,15-6,61)	0,009		
Antecedente de uso de alcohol	3,4 (1,26-9,12)	0,0047		
Antecedente de uso de drogas ilícitas	6,39 (23,3-18,44)	0,001		

* Modelo de regresión logística, ajustado a: contacto epidemiológico con personas con TB-MDR, historia de fracaso farmacológico, historia de mala adherencia farmacológica, antecedente de uso de alcohol y drogas ilícitas.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que la edad promedio de los pacientes con TB-MDR estaba entre la segunda y tercera década, siendo los varones los más afectados. Estos resultados se asemejan con los reportados en el 2015 en un Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en Perú, donde la mayoría de la población afectada por TB-MDR eran varones entre 15 y 39 años⁽¹²⁾. Estudios recientes han mostrado que los pacientes con diabetes y TB tienen más probabilidades de ser mayores que los pacientes con TB y sin diabetes^(3,13). Como nuestra población fue joven, esto podría explicar la baja incidencia de diabetes en este estudio.

En nuestro estudio, la asociación entre TB-MDR y diabetes inicialmente no fue estadísticamente significativa. El ajuste por otras variables significativas que actuaron como factores de confusión negativa mejoraron la fuerza de la asociación. Por lo que, nuestro estudio demostraría que los sujetos con diabetes tienen tres veces más probabilidades de desarrollar TB-MDR en comparación a aquellos sin diabetes. Nuestros hallazgos son consistentes con otros estudios nacionales que también encontraron que la diabetes está asociada con un riesgo de 2,5 a casi 4 veces mayor de desarrollar TB-MDR^(14,15). Asimismo, Huangfu *et al.*⁽¹⁶⁾ en su metaanálisis encontraron que los pacientes con diabetes tenían el doble de probabilidad de desarrollar TB-MDR. Por otro lado, Rojas N⁽¹⁰⁾ no encontró dicha relación entre la diabetes y la TB-MDR, posiblemente a las limitaciones metodológicas de su estudio.

Se postula que el mecanismo por el cual la diabetes se convierte en un factor de riesgo para la TB-MDR es que los estos pacientes tienen concentraciones plasmáticas más bajas de los fármacos antituberculosos, que se asocian con un mayor riesgo de fracaso farmacológico, una duración más prolongada terapéutica del tratamiento y una mayor probabilidad de desarrollar una resistencia farmacológica⁽¹⁷⁾. Además, los pacientes con diabetes y TB pueden tener tiempos de positividad de la baciloscopia del esputo más prolongados, una mayor carga de micobacterias, más efectos secundarios y peores resultados del tratamiento, lo que sugiere que esto contribuye a una mayor incidencia de TB-MDR⁽¹³⁾.

Nuestros hallazgos resaltan la necesidad de influir en la prevención primaria mediante la mejora de estilos de vida saludables, particularmente en poblaciones cardiometabólicas que son más propensas a la diabetes. Se debe considerar un adecuado control glucémico incluso en personas previamente diagnosticadas, ya que las investigaciones han demostrado que el control glucémico se asocia con un riesgo reducido de desarrollar TB activa⁽³⁾.

Para otras variables intervinientes, encontramos que los pacientes que tenían contacto epidemiológico con pacientes con TB-MDR tenían casi 25 veces más probabilidad de desarrollar TB-MDR. De hecho, Huaycán es una localidad del distrito de Ate (Lima Este), donde se reporta un hacinamiento de 19,6%⁽¹⁸⁾, lo que aumentaría la posibilidad de contagio. Nuestros resultados son consistentes con otros estudios, donde encuentran que haber tenido contacto epidemiológico intradomiciliario con un paciente con TB-MDR era un factor de riesgo para desarrollar esta farmacorresistencia^(19,20).

La historia de fracaso terapéutico a antituberculosos de primera línea también es un factor de riesgo en nuestro estudio. Reportes peruanos encontraron resultados similares a los nuestros en Junín y en El Callao^(19,21). Koo H *et al.*⁽²²⁾ encontraron que la diabetes, los antecedentes de TB, la enfermedad subyacente, presencia de cavitaciones, los resultados de frotis positivo de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en el esputo y el estado socioeconómico deben evaluarse cuidadosamente para minimizar el fracaso del tratamiento.

Encontramos que el uso de alcohol también es un factor de riesgo importante para la TB-MDR. Castañeda E⁽²³⁾ descubrió que los alcohólicos tenían 6 veces más probabilidades de desarrollar TB-MDR. El uso de alcohol se asocia a malos resultados en el manejo de la TB debido a cambios de comportamiento, mala adherencia farmacológica y aumento de las pérdidas durante el seguimiento ambulatorio u otros mecanismos biológicos⁽²⁴⁾.

El uso de drogas ilegales también se asocia con una mayor incidencia de TB, mala adherencia farmacológica y los consiguientes abandonos⁽²⁵⁾. En nuestro estudio, el uso de drogas ilícitas aumentó la posibilidad de desarrollar TB-MDR en concordancia con otras investigaciones⁽²⁶⁾.

Por otro lado, la mala adherencia farmacológica también es un factor que aumenta el riesgo de TB-MDR. Estudios latinoamericanos muestran resultados similares a nuestros hallazgos entre la interrupción del tratamiento y el aumento de la incidencia de TB-MDR^(10,15,20,27).

Al tratarse de un estudio retrospectivo y que la información se obtuvo de fuentes secundarias, las limitaciones de nuestra investigación fueron las historias clínicas incompletas, lo que hizo difícil la recopilación de algunas variables necesarias como el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) necesario para determinar el control metabólico de la diabetes, la medicación contra la misma, la identificación de complicaciones tardías por la diabetes, entre otras, que tuvieron que ser excluidas para nuestro estudio. Finalmente, el pequeño número de casos puede no ser representativo de todos los pacientes peruanos con TB-MDR, por lo que la extrapolación de nuestros resultados podría ser limitada y deberá tratarse con cautela.

En conclusión, este estudio muestra que la diabetes se asocia con un mayor riesgo de TB-MDR. Asimismo, también se asocia con un mayor riesgo de hospitales con TB-MDR, incluidos los contactos epidemiológicos de pacientes con TB-MDR, fracaso terapéutico de primera línea, la adherencia farmacológica deficientes, el consumo de alcohol y drogas ilegales.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido con la investigación y dieron su consentimiento para la publicación

Conflictos de interés

Los autores niegan conflictos de interés comercial

Financiamiento

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. OMS; 2021 [citado 20 Enero 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020 [Internet]. Washington, D.C : OPS; 2021 [citado 19 Enero 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>. doi: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
3. 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* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 10];70(5):780-8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/70/5/780/5431210?login=false>. doi: 10.1093/cid/ciz284
4. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [Internet]. 10th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. [cited 2023 Enero 20]. Available from: chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
5. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 10]; 2019:6196532. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754884>. doi: 10.1155/2019/6196532
6. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Caylà JA. Diabetes y tuberculosis: una sindemia complicada por el COVID-19. *Medicina clínica* [Internet]. 2021 [citado 20 Enero 2023];157(6):288-93. 2021. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S0025775321002086>. doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.004

7. Rojas Velasquez MJ. Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar en la región la libertad en los años 2011-2016 [Internet]. [tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2017.[citado 10 Mar 2022]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/2978>
8. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra A, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 10];7(1):161. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322409>. doi: 10.1186/s13643-018-0828-0
9. Huang D, Wang Y, Wang Y, Liang Z. The impact of diabetes mellitus on drug resistance in patients with newly diagnosed tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 10];9(2):152-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268768>. doi: 10.21037/apm.2020.02.16
10. Rojas Paredes NN. Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en Perú [Internet]. [tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2021. [citado 10 Mar 2022]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7814>
11. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2013. [Citado 20 enero 2023]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/382664/Norma_t%C3%A9cnica_de_salud_para_la_atenci%C3%B3n_integral_de_las_personas_afectadas_por_tuberculosis20191011-25586-i65fww.pdf
12. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2015 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2016. [citado 20 enero 2023]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>
13. Song WM, Li YF, Liu JY, Tao NN, Liu Y, Zhang QY, et al. Drug resistance of previously treated tuberculosis patients with diabetes mellitus in Shandong, China. *Respir Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 10]; 163:105897. Available from: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30037-8/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30037-8/fulltext). doi: 10.1016/j.rmed.2020.105897
14. Arias Padilla MO. Diabetes mellitus II como factor de riesgo para tuberculosis pulmonar multidrogorresistente Red Trujillo 2010-2019 [Internet]. [tesis]. Lima: Universidad San Ignacio de Loyola. Escuela de Posgrado; 2022. [citado 20 Enero 2023]. Disponible en: <https://repositorio.usil.edu.pe/entities/publication/d4f40621-c203-4108-bc3e-91611b81b897>
15. Cotrado Incacutipa JR. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente en Tacna Perú 2012-2018 [Internet]. [tesis]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2020. [citado 20 Enero 2023] Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/3993>
16. 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 [cited 2022 Mar 10]; 23(7):783-96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439109>. doi: 10.5588/ijtld.18.0433
17. Saktiawati AMI, Subronto YW. Influence of diabetes mellitus on the development of multi drug resistant-tuberculosis in Yogyakarta. *Acta Med Indones* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 10];50(1):11-7. Available from: <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/454/pdf>
18. Ministerio de Salud. Unidad de Epidemiología y salud Ambiental. Análisis situacional de salud Hospital de Huaycán 2021 [Internet]. Huaycán: Ministerio de Salud; 2021. [Citado 20 Enero 2023]. Disponible en: https://www.hospitalhuaycan.gob.pe/SIESMAR/Archivos/epidemiologia/3.5.0.0/Analisis_Situacion_al-0912211271646644.pdf
19. Montalvo-Otivo R, Ramírez-Breña M, Bruno-Huamán A, Damián-Mucha M, Vilchez-Bravo S, Quisurco-Cárdenas M. Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multi-

drogorresistente en el centro de Perú. *Rev. Fac. Med* [Internet]. 2020 [Citado 20 Enero 2023]; 68(2): 245-50. Disponible en:

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/71715/74244>.

doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71715>

20. Bravo-Gutiérrez J. Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogoresistente en el Hospital II Vitarte Essalud durante el periodo enero del 2010 - diciembre 2016 [Internet]. [tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma. Facultad de Medicina Humana Manuel Huamán Guerrero; 2018. [Citado 20 Enero 2023]. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/1306>

21. Gutarra Palomino ADC, Ramos Vilcatoma M. Factores de riesgo asociados a tuberculosis pulmonar multidrogorresistente en pacientes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Callao - Perú [Internet]. [tesis]. Huancayo: Universidad Nacional del Centro del Perú, Facultad de Medicina Humana; 2015. [Citado 20 Enero 2023]. Disponible en: https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/604/TMH_02.pdf?sequence=1&isAllowed=y

22. Koo HK, Min J, Kim HW, Lee J, Kim JS, Park JS, Lee SS. Prediction of treatment failure and compliance in patients with tuberculosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 10]; 20(1): 622. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32831044>. doi: 10.1186/s12879-020-05350-7

23. Castañeda Ponze ED. Factores de riesgo asociados a la tuberculosis drogorresistente en la región Cusco 2015 [Internet]. [tesis]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María, Escuela de Posgrado; 2021. [Citado 20 Enero 2023]. Disponible en:

<https://repositorio.ucsm.edu.pe/handle/20.500.12920/11358>

24. Ragan EJ, Kleinman MB, Sweigart B, Gnatienko N, Parry CD, Horsburgh CR, et al. The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 10]; 24(1):73-82. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005309>. doi: 10.5588/ijtld.19.0080

25. Montiel I, Alarcón E, Aguirre S, Sequera G, Marín D. Factores asociados al resultado de tratamiento no exitoso de pacientes con tuberculosis sensible en Paraguay. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2020 [Citado 20 Enero 2023]; 44: e89. Disponible en:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428186/#:~:text=Los%20factores%20asociados%20a%20tratamiento,1%2C23%20\(1%2C10](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428186/#:~:text=Los%20factores%20asociados%20a%20tratamiento,1%2C23%20(1%2C10). doi: 10-26633/rpsp.2020.89

26. Portugal Benavides WJDC. Factores asociados a tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) en pacientes con tuberculosis de la región Callao [Internet]. [tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Dirección General de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina; 2021. [Citado 20 Enero 2023] Disponible en:

https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/16641/Portugal_bw.pdf?sequence=1&isAllowed=y

27. Villamar Landívar CA. Factores de riesgo que incrementan el índice de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018 [Internet]. [tesis]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Medicina; 2020. [Citado 20 Enero 2023]. Disponible en:

<http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/14836/1/T-UCSG-PRE-MED-916.pdf>