



# Métodos diagnósticos de tuberculosis pleuropulmonar y prevalencia de multirresistencia no asociada a VIH en Panamá.

*Diagnostic methods of pleuropulmonary tuberculosis and prevalence of multidrug resistance not associated with HIV, in Panama.*

Ríos, María Fernanda \*; Noriega-Aguirre, Lorena +; Guevara, Eric ‡.

\* Especialista en Medicina Interna y Neumología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social, Ciudad de Panamá.

+ Especialista en Medicina Interna y Neumología. Centro de investigaciones clínicas CICLI, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá; Ciudad de la salud de la Caja de Seguro Social, Ciudad de Panamá; Investigadora Nacional del SNI. Correo electrónico: lorena.noriega@up.ac.pa

‡ Especialista en Medicina Interna y Neumología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social, Ciudad de Panamá.

## RESUMEN

**Introducción:** la tuberculosis pleuropulmonar es una infección común en Panamá. Para su diagnóstico se utilizan diferentes métodos. En el tratamiento, la resistencia a fármacos es una preocupación.

**Objetivo:** describir las técnicas utilizadas para el diagnóstico e identificar la prevalencia de la resistencia a rifampicina en una población con tuberculosis pulmonar y pleural, no VIH, con seguridad social, en ciudad de Panamá.

**Métodos:** estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes con tuberculosis pleuropulmonar, diagnosticados en el servicio de neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social, entre el 2017 y 2021. Se registran variables demográficas, comorbilidades, métodos diagnósticos, sensibilidad a rifampicina y respuesta al tratamiento recibido.

**Resultados:** se estudian 224 casos, 59.82 % del sexo masculino con media de edad de  $47.81 \pm 18.83$  años. La comorbilidad más frecuente fue diabetes mellitus en 21.88 %. Los métodos diagnósticos más utilizados fueron: baciloscopia directa del esputo 39.29 %, cultivo en 18.30 % y la biopsia pleural en 13.84 %. El tratamiento fue exitoso en el 85.27 %. La prevalencia de resistencia a la rifampicina fue de 3.92 % (TB-RR 1.47 %, TB-MDR 0.98 %, PRE-XDR 0.49 %, TB-XDR 0.98 %), todos recibieron tratamiento y el 37.5 % de estos se curaron.

**Conclusión:** la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus. La baciloscopia fue el método diagnóstico más frecuente y la mayoría registró un tratamiento exitoso. La prevalencia de la resistencia a rifampicina es baja en nuestro medio.

**Palabras clave:** tuberculosis, tuberculosis pulmonar, tuberculosis pleural, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis farmacorresistente.

**ABSTRACT**

**Introduction:** pleuropulmonary tuberculosis is a common infection in Panama and different methods are used to diagnose it. In treatment, resistance to drugs such as rifampin is often a concern.

**Objective:** to describe the techniques used for diagnosis and to identify the prevalence of rifampin resistance in a population with pulmonary and pleural tuberculosis, without HIV, with social security in Panama City.

**Methods:** a retrospective and descriptive study on patients with pleuropulmonary tuberculosis, diagnosed in the pneumology service of Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, between 2017 and 2021. Demographic variables, comorbidities, diagnostic methods, sensibility to rifampicin and response to the received treatment were registered.

**Results:** 224 cases were studied, 59.82 % were male with an age average of  $47.81 \pm 18.83$  years. The most frequent comorbidity was diabetes mellitus present in 21.88 %. The most used diagnostic methods were: direct sputum bacilloscopy in 39.29 %, culture in 18.30 % and pleural biopsy in 13.84 %. Treatment was 85.27 % successful. The prevalence of resistance to rifampicin was of 3.92 % (TB-RR 1.47 %, TB-MDR 0.98 %, PRE-XDR 0.49 %, TB-XDR 0.98 %), all patients received treatment and 37.5 % of them were cured.

**Conclusions:** the most frequent comorbidity was diabetes mellitus. Bacilloscopy was the most utilized diagnostic method and a successful treatment was registered in most patients. Prevalence of resistance to rifampicin is low in our environment.

**Keywords:** tuberculosis, tuberculosis pulmonary, tuberculosis pleural, *Mycobacterium tuberculosis*, MDR tuberculosis.

**INTRODUCCIÓN**

La tuberculosis (TB) es una infección que afecta a millones de personas alrededor del mundo. Según datos de la organización mundial de la salud para el 2022 se estimó que 10.6 millones de personas, en 215 países enfermaron y 1.3 millones fallecieron por esta causa,<sup>1</sup> *Mycobacterium tuberculosis* es el agente etiológico y la TB pulmonar y pleural, las formas clínicas más frecuentes de la infección.<sup>2-4</sup>

Panamá, de acuerdo al banco mundial, se considera un país endémico para la enfermedad, con una tasa de incidencia global en el 2022 de 47/100,000 habitantes.<sup>5</sup> La tasa de incidencia de TB pulmonar en el 2022 fue de 31.4/100,000 habitantes y la de TB pleural de 5.9/100,000 habitantes, según datos del Ministerio de Salud.<sup>6</sup>

Aunque es una infección que puede afectar a cualquier población, se han descrito grupos de mayor riesgo como lo son: pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades crónicas como diabetes mellitus, insuficiencia renal en terapia de diálisis, enfermedades reumatológicas y otras enfermedades que requieren uso de medicamentos inmunosupresores, enfermedades pulmonares crónicas, tabaquismo y enfermedades neoplásicas.<sup>7-12</sup>

El cultivo es el método diagnóstico estándar de oro, pero al ser de crecimiento lento, se utilizan como alternativa otros métodos como: baciloscopia directa de esputo, reacción en cadena de polimerasa (PCR) en esputo o lavado bronquioloalveolar, que permite, además de identificar al *Mycobacterium tuberculosis*, evaluar resistencia a la rifampicina.<sup>13-16</sup>

Para el diagnóstico de enfermedad pleural, se recomienda el uso de la adenosina deaminasa (ADA), que en nuestro hospital no está disponible de forma regular,<sup>16</sup> y la biopsia pleural a ciegas o guiada por ultrasonido, que aunque es una técnica cada vez más en desuso, en nuestro medio, así como en otros entornos, sigue siendo una herramienta de utilidad para diagnosticar la enfermedad pleural.<sup>16,17</sup>

El tratamiento actual de la tuberculosis, consiste en un esquema de 6 meses con 4 drogas; isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, que son ofrecidas a través del programa acortado estrictamente supervisado del Ministerio de salud.<sup>14</sup> Para considerar un tratamiento exitoso, el paciente debe cumplir criterios de curación, definidos como aquel paciente que terminó tratamiento y tiene evidencia bacteriología negativa al finalizarlo; o criterios de tratamiento completo, que es el paciente que inició terapia con bacteriología positiva y completó el esquema de tratamiento, aunque no se haya podido demostrar negatividad, como son los casos de TB

pleural.<sup>1,4</sup> La meta de país es un porcentaje de éxito de tratamiento por arriba del 86 %.<sup>4</sup>

Los objetivos del estudio fueron describir las características clínicas de pacientes diagnosticados con TB pulmonar y/o pleural; enumerar las técnicas utilizadas para establecer el diagnóstico, identificar la prevalencia de resistencia a rifampicina e isoniazida, y detallar el resultado del tratamiento que fue administrado.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, donde la fuente de información fue la base de datos de pacientes con diagnóstico de TB pulmonar y pleural, registrados en el servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid, hospital de tercer nivel y de referencia nacional, ubicado en la ciudad de Panamá.

Se incluyeron todos los casos registrados entre enero del 2017 y diciembre 2021, que contaran con detalles completos de microbiología o histopatología. Se excluyeron casos registrados por clínica; pero sin datos confirmatorios por algún método diagnóstico. Por protocolo del hospital, los pacientes VIH positivos, son registrados en base de datos del servicio de enfermedades infecciosas, no en neumología, por lo que hay pocos casos VIH positivos en nuestra base de datos.

De acuerdo al procedimiento interno del hospital, a todo paciente con sospecha de TB ambulatorio o en sala de hospitalización, se le realiza prueba de VIH y estudios para diagnóstico de TB. Si el paciente expectora, se realizará toma de muestra de esputo que se procesa para frotis por bacilos alcohol ácido resistentes (BAAR), PCR y cultivo líquido mediante técnica MIGT960. Si no expectora y en la radiografía hay datos de infiltrado alveolar, se procede a realizar broncoscopia con lavado bronquioloalveolar (BAL). Si el infiltrado es intersticial se realiza además, biopsia transbronquial. Al BAL se le realiza frotis BAAR, PCR y cultivo. A la biopsia transbronquial se le realiza cultivo y envió a patología para análisis histopatológico. Por lo tanto, un mismo paciente, puede tener varios métodos diagnósticos.

Se considera paciente con TB bacteriológicamente confirmado a todo caso que tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo, o por alguno de los nuevos métodos diagnósticos avalados por la OMS/OPS como el Xpert® MTB/RIF.

Se considera TB pleural confirmada a todo caso que tenga cultivo de biopsia pleural positivo, o granulomas con necrosis caseosas en la histopatología, o que tenga un ADA positivo en líquido pleural.

Si el resultado es positivo para TB, por alguno de los métodos, y el VIH es negativo, se registra en la base de datos de neumología. Si el resultado del VIH es positivo, se refiere al servicio de infectología para tratamiento y seguimiento.

De cada caso se estudiaron variables de sexo, edad, comorbilidades, índice de masa corporal, localización de la infección si fue pulmonar o pleural, los métodos diagnósticos utilizados; frotis de BAAR, PCR Xpert® MTB/RIF, ADA, biopsia o cultivo, si hubo resistencia a rifampicina y el resultado del tratamiento administrado.

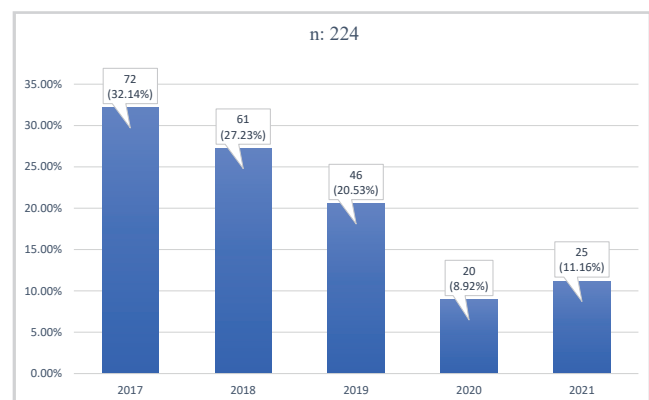
Para las variables cuantitativas se calcularon media y desviación estándar, y para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas con intervalo de confianza del 95 %.

El estudio fue revisado y aprobado por el comité de bioética de la investigación del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, CBI-CHDrAAM, con el código DENADOI-SIBI-004-2022.

## RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 224 expedientes de pacientes diagnosticados con TB pleuropulmonar en el periodo de estudio de 5 años (Ver gráfica 1).

**Gráfica 1. Número de casos de TB pleuropulmonar por año en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.**



Fuente: Pacientes registrados en base de datos del servicio de neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid entre el 2017 y el 2021.

Las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1, donde el 59.82 % de los casos correspondieron a pacientes de sexo masculino y 40.18 % de sexo femenino, con una relación hombre/mujer 1,5:1 y una media de edad general de 47.81 ± 18.83 años. Para

Los pacientes de sexo masculino la media de edad fue de  $48.52 \pm 19.18$  años y para el sexo femenino fue de  $47.34 \pm 18.64$  años. El 33.04 % de los pacientes reportó comorbilidades, las más frecuentes fueron: diabetes mellitus 21.88 %, enfermedad cardiovascular 5.38 % y asma 3.57 % y el 25 % tenía un índice de masa corporal (IMC) correspondiente a la definición de bajo peso  $\leq 18.5$ . De los 224 casos, el 67 % correspondieron a TB de origen pulmonar y el 31 % de localización pleural.

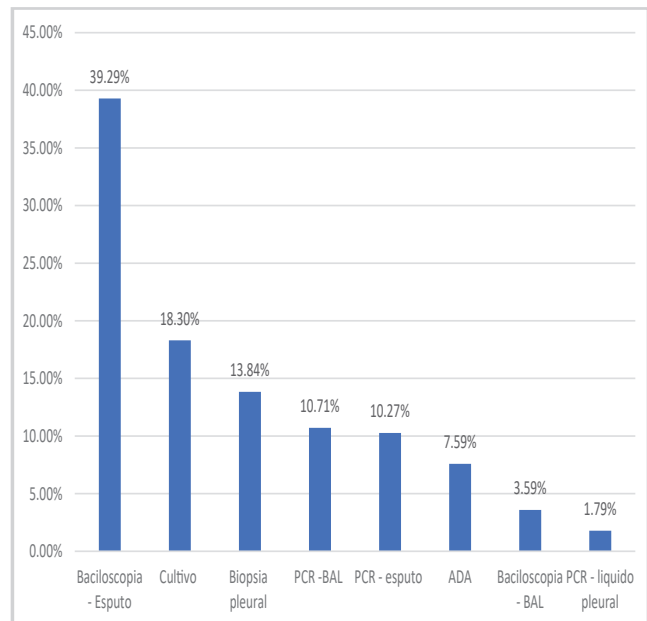
**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con TB pleuropulmonar en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.**

| Característica                     | Valor         | IC - 95%        |
|------------------------------------|---------------|-----------------|
| Total de casos                     | 224           | -               |
| <b>Sexo. Número (%)</b>            |               |                 |
| Masculino                          | (58,82)       | 53,08% - 66,30% |
| Femenino                           | (40,18)       | 33,70% - 46,92% |
| <b>Edad en años. Promedio (DS)</b> |               |                 |
| Masculino                          | 48,52 (19,18) | -               |
| Femenino                           | 47,34 (18,64) | -               |
| <b>Comorbilidad. Número (%)</b>    |               |                 |
| Diabetes mellitus                  | 49 (21,88)    | 16,64 - 27,87   |
| Enfermedad cardiovascular          | 12 (5,38)     | 2,81 - 9,21     |
| Asma                               | 8 (3,57)      | 1,55 - 6,92     |
| EPOC                               | 5 (2,25)      | 0,74 - 5,18     |
| Fibrosis pulmonar -Bronquiectasias | 4 (1,79)      | 0,49 - 4,51     |
| Enfermedad renal crónica           | 3 (1,35)      | 0,28 - 3,86     |
| Enfermedades reumatológicas        | 3 (1,35)      | 0,28 - 3,86     |
| Neoplasias sólidas                 | 1 (0,45)      | 0,01 - 2,46     |
| <b>Lugar de la Infección</b>       |               |                 |
| Pulmonar                           | (67,71)       | 61,15% - 73,80% |
| Pleural                            | (31,39)       | 25,36% - 37,92% |

Fuente: Pacientes registrados en base de datos del servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid entre el 2017 y el 2021.

La baciloscopia directa del esputo, fue el método diagnóstico más frecuente 39.29 %, seguido de prueba de cultivo 18.30 %, y biopsia pleural 13.84 % (Ver gráfica 2).

**Gráfica 2. Método inicial de diagnóstico de los pacientes con TB pleuropulmonar en el Complejo hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.**



Fuente: Pacientes registrados en base de datos del servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid entre el 2017 y el 2021.

La prueba de sensibilidad, se aplicó en 90.63 % de los pacientes, y la prevalencia de TB resistente a rifampicina (TB-RR) fue de 3.92 % (8/224). Al enumerar la TB resistente a la rifampicina (TB-RR), por ejemplo también se incluyen la TB multidrogoresistente (TB-MDR) y la TB extensamente resistente (TB-XDR) con 2 pacientes cada uno 0.98 %, además 1 caso de TB pre-extensamente resistente (TB pre-XDR) 0.49 %.

El 100 % de los pacientes recibió tratamiento al momento del diagnóstico, el 37.95 % se reportó como curado y el 47.32 % terminó el tratamiento, lo que nos da por definición un 85.27 % de tratamiento exitoso (Ver tabla 2).

**Tabla 2. Prueba de sensibilidad y resultados de los tratamientos de los pacientes con TB pleuropulmonar en el Complejo hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.**

| Característica              | Número (%)       | IC - 95 %     |
|-----------------------------|------------------|---------------|
| - Realizada                 | 203 (90)         | 86,03 - 94,10 |
| - Sensible                  | 196 (96,08)      | 92,42 - 98,29 |
| - Resistente                | 8 (3,92)         | 1,71 - 7,58   |
| <b>Tratamiento completo</b> |                  |               |
| Curado                      | 106 (47,32)      | 40,63 - 54,08 |
| Perdida de seguimiento      | 85 (37,95)       | 31,57 - 44,65 |
| Muerte                      | 13 (5,80)        | 3,13 - 9,72   |
| Exclusión                   | 9 (4,02)         | 1,85 - 7,49   |
| Fracaso                     | 9 (4,02)         | 1,85 - 7,49   |
| No evaluado                 | 1 (0,45)         | 0,01 - 2,46   |
| Tratamiento completo        | 1 (0,45)         | 0,01 - 2,46   |
| <b>Total</b>                | <b>224 (100)</b> |               |

Fuente: Pacientes registrados en base de datos del servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid entre el 2017 y el 2021.

De los 8 casos con TB resistente, el 75 % (6/8) fueron del sexo femenino. Además, el 62.50 % (5/8) de los pacientes tenían comorbilidades, siendo la más frecuente la diabetes mellitus 62.50 % (5/8), uno de estos simultáneamente padecía de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Todos los casos resistentes, recibieron tratamiento con esquemas especiales y el 37.50 % (3/8) culminaron el mismo y se curaron. El 37.50 % (3/8) de los casos fueron excluidos al momento del seguimiento y 12.50 % (1/8 pacientes) falleció durante el tratamiento (Ver tabla 3).

**Tabla 3. Caracterización de pacientes con TB pleuropulmonar MDR en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.**

| Característica         | Número (%) | IC - 95 %          |
|------------------------|------------|--------------------|
| Femenino               | 6 (75,00)  | 34,91 % - 96,81 %  |
| Masculino              | 2 (25,00)  | 3,19 % - 65,09 %   |
| Si                     | 5 (62,50)  | 24,49 % - 91,48 %  |
| No                     | 3 (37,50)  | 8,52 % - 75,51 %   |
| Diabetes mellitus      | 5 (62,50)  | 24,49 % - 91,48 %  |
| Recibió tratamiento    | 8 (100,00) | 63,06 % - 100,00 % |
| Curado                 | 3 (37,50)  | 8,52 % - 75,51 %   |
| Exclusión              | 3 (37,50)  | 8,52 % - 75,51 %   |
| Muerte                 | 1 (12,50)  | 0,32 % - 52,65 %   |
| Perdida de seguimiento | 1 (12,50)  | 0,32 % - 52,65 %   |

Fuente: Pacientes registrados en base de datos del servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid entre el 2017 y el 2021.

## DISCUSIÓN

Analizamos 224 casos de TB pleuropulmonar registrados en un periodo de 5 años, que incluyeron 2 años de pandemia por COVID-19, el 2020 y el 2021. Encontramos que durante el primer año de pandemia, el 2020, se registró un 11.61 % menos de casos de TB respecto al 2019, y para el 2021 un 9.37 % menos. Estos datos muestran el impacto local de la pandemia en la captación de pacientes con TB, similar a lo reportado en otras regiones,<sup>18</sup> y mostrando la interferencia que significó el COVID-19 en el plan de control de la TB a nivel mundial.<sup>19</sup>

La TB pulmonar fue la más frecuente encontrada en más del 60 % de los casos, lo que es similar a otros informes.<sup>19</sup> Encontramos que fue más frecuente en hombres en edad productiva, 47 años como media de edad de forma general.<sup>19-21</sup>

Al ser datos de un servicio de neumología, hay subregistro de casos de VIH ya que por normativa del hospital estos casos se registran en el servicio de infectología y esa no fue considerada población para este estudio.

Es conocido que el estado nutricional tiene una relación muy estrecha con el riesgo de padecer TB pulmonar. Las personas con un estado nutricional deficiente serán más propensas a cambiar de TB pulmonar latente a TB pulmonar activa.<sup>22,23</sup> En nuestro estudio encontramos que una cuarta parte de los casos tenían un IMC menor de 18.5 kg/m<sup>2</sup>, correspondiendo a la definición de bajo peso, esto es menor a los esperado y es posible que esté relacionado con una tendencia en la población panameña más hacia el sobrepeso y obesidad, así como a enfermedades metabólicas como la diabetes que fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada, similar a otras series.<sup>9,12</sup>

El hospital donde se realizó el estudio es un centro de referencia nacional, por lo que cuenta con una variedad de pruebas para diagnóstico de TB que incluyen baciloscopia de esputo, broncoscopia con BAL, PCR, cultivos, biopsia de pleura y de forma intermitente disponemos de ADA para líquido pleural. Encontramos que la técnica diagnóstica más frecuente fue la baciloscopia de esputo, similar a lo reportado, seguido del cultivo y biopsia de pleura.<sup>13-15</sup>

La biopsia de pleura se realiza en casos con sospecha de TB pleural, y se realiza en nuestro hospital con aguja de Abrams de forma guiada con ultrasonido. Esta fue diagnóstica en un 13.84 % de los casos. Este es un método que se utiliza cada vez menos, sobre todo si se dispone de ADA. Como en nuestro centro la tenemos disponible de forma intermitente, es por lo que recurrimos al uso de la biopsia de forma frecuente. Hay reportes de países como India en donde el 27.7 % de casos de derrame pleural fueron diagnosticados como TB utilizando la biopsia pleural.<sup>17</sup> En base a nuestros hallazgos, recomendamos que se garantice la disponibilidad de la prueba de ADA para diagnóstico de TB pleural ya que al ser un servicio de neumología, se realizan procedimientos diagnósticos como toracocentesis con frecuencia, y disponer de esta prueba contribuiría de forma importante a tener diagnósticos rápidos sin depender de la biopsia, que puede tardar un par de semanas en tener los resultados.

La prueba de sensibilidad en nuestro hospital se realiza mediante la tecnología Xpert® MTB/RIF y se realizó en la población de estudio al 90 % de los casos (203/224), encontrándose resistencia a la rifampicina en un 3.92 %, lo que se encuentra dentro del rango descrito por el informe mundial de TB de 2012 de la OMS, donde

aproximadamente el 3.7 % de los nuevos pacientes con TB en el mundo son infectados con cepas de TB-MDR. Nuestros datos son bajos si lo comparamos con otros países de Latinoamérica como Perú y Brasil, que reportan 28 y 24 % de resistencia.<sup>25</sup>

El resultado del tratamiento en nuestro país está dado por las definiciones del programa nacional de TB, cuya meta de tratamiento exitoso es mayor del 86 %. Sumando casos curados y casos con tratamiento completo, lo encontrado fue del 85.27 %, esto se considera bueno. Al comparar este resultado de tratamiento con la tasa de éxito para el tratamiento de la TB sensible a los medicamentos de 80.1 %, reportada en un meta análisis del 2019, podemos afirmar que es bueno.<sup>19-25</sup>

Una décima parte de los casos se perdieron del seguimiento y 9 pacientes fallecieron por TB, lo que sigue siendo preocupante, pues con una enfermedad que tiene tratamiento curativo, la meta es no tener fallecimientos.<sup>19</sup>

Los casos con resistencia a rifampicina fueron pocos, 8 casos de los 224, que corresponde a un 3.92 % del total, esto se considera bajo cuando se compara con otras regiones, sin embargo, solo un tercio de estos casos completó tratamiento especial y se curó de la enfermedad, lo cual sigue siendo una preocupación por ser esta una enfermedad frecuente en nuestro medio y siempre está el riesgo de resistencia.

En conclusión, la comorbilidad más frecuente en población TB no VIH es la diabetes mellitus. La baciloscopia sigue siendo el método más frecuente utilizado en el diagnóstico de TB pulmonar, por ser accesible aunque es poco específica. Carecemos de insumos básicos a nivel institucional, como la ADA, para diagnóstico de TB pleural en un país endémico para la TB.

El porcentaje de curados de la enfermedad está dentro de lo aceptado como bueno; sin embargo para la TB resistente a rifampicina un tercio de curados es bajo.

## AGRADECIMIENTOS

Al personal de enfermería del Servicio de Neumología que son las responsables de la base de datos de TB.

A la Doctora Nildany Almanza por el soporte en el programa de tratamiento de TB.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 2023 sep 1]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
2. Vandal OH, Nathan CF, Ehrt S. Acid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol*. 2009;191:4714-21.
3. Bañuls AL, Sanou A, Van Anh NT, Godreuil S. *Mycobacterium tuberculosis*: ecology and evolution of a human bacterium. *J Med Microbiol*. 2015;64:1261-9.
4. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev*. 2018;27:170077.
5. Banco Mundial. Incidencia de tuberculosis 2022 [Internet]. Washington: Banco Mundial; 2022 [citado 2023 sep 1]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD?locations=PA>
6. Ministerio de Salud de Panamá. Programa nacional de tuberculosis [Internet]. Panamá: MINSA; 2022 [citado 2023 sep 1]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pa/programa/programa-de-control-de-la-tuberculosis>
7. Lin HH, Wu CY, Wang CH, Fu H, Lönnroth K, Chang YC, et al. Association of obesity, diabetes, and risk of tuberculosis: two population-based cohorts. *Clin Infect Dis*. 2018;66:699-705.
8. Lal MK, Singh S. Tuberculosis in chronic kidney disease. *J Assoc Physicians India*. 2020;68:70-3.
9. Badawi A, Gregg B, Vasileva D. Systematic analysis for the relationship between obesity and tuberculosis. *Public Health*. 2020;186:25-30.
10. Romanowski K, Clark EG, Levin A, Cook VJ, Johnston JC. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. *Kidney Int*. 2016;90:34-40.
11. Chung TT, Ko HJ, Lau CS, Chung HY. A retrospective study on the risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40:911-9.
12. Córdoba C, Buriticá PA, Pacheco R, Mancilla A, Valderrama-Aguirre A, Bergonzoli G. Risk factors associated with pulmonary tuberculosis relapses in Cali, Colombia. *Biomedica*. 2020;40:278-87.
13. Molicotti P, Bua A, Zanetti S. Cost-effectiveness in the diagnosis of tuberculosis: choices in developing countries. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:24-38.
14. Arnold C. Molecular evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:120-8.
15. Sougakoff W. Molecular epidemiology of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:800-5.
16. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2019;24:962-71.
17. Pandit S, Chaudhuri AD, Datta SS, Dey A, Bhanja P. Role of pleural biopsy in etiological diagnosis of pleural effusion. *Lung India*. 2010;27:202-4.
18. Vázquez-Temprano N, Ursúa-Díaz MI, Salgado-Barreira Á, Vázquez-Gallardo R, Túniz Bastida V, Anibarro L. Decline of tuberculosis rates and COVID-19 pandemic. Fact or fiction? *Arch Bronconeumol*. 2022;58:272-4.
19. Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Americas: regional report 2020. Washington: PAHO; 2021.
20. Clinical manifestations of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *S Sud Med J*. 2013;6:68-72.
21. Ahmad SR, Yaacob NA, Jaeb MZ, Hussin Z, Wan Mohammad WMZ. Effect of diabetes mellitus on tuberculosis treatment outcomes among tuberculosis patients in Kelantan, Malaysia. *Iran J Public Health*. 2020;49:1484-92.

22. Muchsin M, Siregar FA, Sudaryati E. The influence of nutritional status and ventilation on the incidence of pulmonary tuberculosis at Langsa. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:3431-4.

23. Wang W, Chen X, Chen S, Zhang M, Wang W, Hao X, et al. The burden and predictors of latent tuberculosis infection among elder adults in high epidemic rural area of tuberculosis in Zhejiang, China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1001792.

24. Yaacob NA, Jaeb MZ, Hussin Z, Wan Mohammad WMZ. Effect of diabetes mellitus on tuberculosis treatment outcomes among tuberculosis patients in Kelantan, Malaysia. *Iran J Public Health.* 2020;49:1484-92.

25. Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Prina E, Carvalho CRR. Who are the patients with tuberculosis who are diagnosed in emergency facilities? An analysis of treatment outcomes in the state of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44:125-33