



Original

Micosis pulmonares en pacientes con diabetes mellitus. Características clínicas y factores de riesgo



Alejandro Hernández-Solís^{a,*}, Alejandra Camerino Guerrero^a, Yesenia Colín Muñoz^a,
Saret Bazán Cuervo^a, Raúl Cícero Sabido^a y Arturo Reding-Bernal^b

^a Unidad de Neumología y Cirugía de Tórax, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México

^b Dirección de Investigación, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de noviembre de 2019

Aceptado el 17 de abril de 2020

On-line el 29 de junio de 2020

Palabras clave:

Diabetes mellitus
Micosis pulmonar
Tuberculosis
Histoplasmosis

R E S U M E N

Antecedentes: La diabetes mellitus es un problema de salud pública en México. La tendencia de la enfermedad es creciente y del año 2000 al 2017 se confirmaron 7,32 millones de casos nuevos. Las micosis pulmonares son una de las posibles complicaciones de mayor gravedad.

Objetivos: Describir la frecuencia y las características clínicas de pacientes con diagnóstico de micosis pulmonar e identificar los factores de riesgo implicados en esta entidad.

Métodos: Estudio de casos-controles pareado 1:1-3 para género y edad (± 5 años). Se incluyeron pacientes con micosis pulmonares (mucormicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, criptococosis, paracoccidioidomicosis) y se estudiaron los factores de riesgo presentes en cada uno de ellos.

Resultados: De los 162 pacientes, 56 presentaban una micosis pulmonar y 106 fueron controles; la mediana de la edad fue 51 y 50 años para los casos y controles, respectivamente. En el modelo de regresión logística múltiple los pacientes con diabetes mellitus presentaron una razón de momios (RM) de 8,3, $p < 0,001$, y el antecedente de tuberculosis una RM de 8,8, $p < 0,001$.

Conclusiones: Los resultados muestran que el 52% de los casos con micosis pulmonares tuvieron la diabetes mellitus como factor de riesgo, siendo relevante para estas micosis, que se diagnostican en etapas avanzadas y tienen una alta mortalidad.

© 2020 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary mycosis in patients with diabetes mellitus. Clinical characteristics and risk factors

A B S T R A C T

Keywords:

Diabetes mellitus
Pulmonary mycoses
Tuberculosis
Histoplasmosis

Background: Diabetes mellitus is a public health problem in Mexico, and the trend of the disease is increasing. From 2000 to 2017, 7.32 million new cases were diagnosed, with pulmonary mycoses being one of the most serious complications.

Aims: To describe the frequency and the clinical characteristics of patients diagnosed with pulmonary mycoses, and to identify the risk factors associated with this entity.

Methods: Case-control study, paired by gender (1:1-3) and age (± 5 years), that analyzed patients with pulmonary mycosis (mucormycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, aspergillosis, cryptococcosis, paracoccidioidomycosis) and studied the risk factors present in each patient.

Results: From the 162 patients studied, 56 suffered pulmonary mycosis and 106 were controls. The median of the age was 51 and 50 years for the cases and for the controls, respectively. Multiple logistic regression analysis showed that patients with diabetes mellitus had an odds ratio of 8,3 ($p < 0.001$), and patients with a history of tuberculosis had an odds ratio of 8,8 ($p < 0.001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drhernandezsolis@yahoo.com.mx (A. Hernández-Solís).

Conclusions: Our results show that 52% of the patients with pulmonary mycoses had a history of diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a relevant risk factor for pulmonary mycoses, which are usually diagnosed in advanced stages and have a high mortality.

© 2020 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

En los últimos años, los valores de prevalencia a nivel mundial de la diabetes mellitus (DM) se han incrementado. En México es un problema de salud pública, siendo la 11.^a causa de morbilidad y la segunda causa de mortalidad en la población adulta. La tendencia es creciente: del año 2000 al 2017 se confirmaron 7,32 millones de casos nuevos, con una prevalencia del 9,4%^{9,16,18,19,23,24}.

Las micosis pulmonares, con una alta mortalidad, han aumentado globalmente debido a las enfermedades crónicas degenerativas e inmunosupresoras. En México las micosis no son de notificación obligatoria, por lo que no se cuenta con datos sobre la incidencia y prevalencia^{13,22}. Las infecciones del tracto respiratorio incrementan el número de hospitalizaciones en pacientes con DM, siendo las infecciones por hongos una de las principales causas¹⁰. Una vez inhaladas las esporas se inicia la interacción con los macrófagos presentes en el pulmón, lo que genera la producción de TNF- α , IL-1, 6 y 12 e INF- γ , y el desarrollo de una respuesta Th2, con activación de linfocitos T CD₄ y CD₈ que eliminan la infección. Los pacientes diabéticos presentan valores reducidos de IL-1 y TNF- α con disminución de la respuesta inmunológica expresada por una baja migración de células fagocíticas al sitio de inflamación, lo que los hace susceptibles a infecciones oportunistas^{6,10}.

Las micosis pulmonares endémicas son la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, la paracoccidioidomicosis, la blastomicosis y la esporotricosis, con predominio en ciertas regiones del mundo, y que pueden afectar también a pacientes inmunocompetentes. Las micosis oportunistas, como la mucormicosis, la aspergilosis, la candidiasis y la criptococosis, se presentan principalmente en pacientes con VIH/sida, pacientes con neoplasias y aquellos en tratamiento continuado de corticoides. Se han descrito diferentes factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones, como la DM, las enfermedades del tejido conectivo, la enfermedad renal crónica y el antecedente de tuberculosis^{5,12,14,17}.

Este estudio tiene por objetivo describir la frecuencia y las características clínicas de pacientes con diagnóstico de micosis pulmonar e identificar los factores de riesgo implicados en esta entidad.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, de tipo analítico de casos y controles en un hospital de asistencia pública de la ciudad de México en el periodo comprendido del año 2000 al 2015. Se realizó un protocolo de diagnóstico de micosis pulmonares en pacientes con factores de riesgo de inmunosupresión y que presentarían características clínicas y radiológicas compatibles con compromiso pulmonar. Los casos y los controles fueron pareados 1:1-3 para género y edad ($\pm$ 5 años). Se consideraron casos aquellos pacientes que presentaron un cultivo positivo para uno de los siguientes patógenos: *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhizopus oryzae*, *Actinomyces israelii* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Los controles fueron conformados por pacientes con presencia de neumonía o tuberculosis pulmonar en quienes se descartó la presencia de micosis.

Las muestras para cultivo de hongos fueron obtenidas de secreciones bronquiales mediante broncoscopia y las muestras de tejido pulmonar y pleural mediante toracotomía y mediastinoscopia. El tejido obtenido se sembró en medio agar glucosado de Sabouraud y

se incubó durante 7 días a 28 °C; los cultivos se observaron macroscópicamente y microscópicamente para valorar la presencia de levaduras y se realizaron tinciones con ácido periódico de Schiff, hierro coloidal y azul de algodón.

Se calcularon las frecuencias absolutas y las relativas totales de variables socio demográficas y algunas comorbilidades. La variable edad es presentada con su mediana, además de que se realiza una prueba de rangos de Wilcoxon ya que no cumple con el supuesto de normalidad. En las otras variables dicotómicas se realiza la prueba Chi cuadrado de Pearson para ver si existe asociación en la distribución entre casos y controles. Se realizó un modelo de regresión logística condicional para identificar factores de riesgo asociados a micosis pulmonar: género, edad, DM2, antecedente de tuberculosis pulmonar, VIH/sida, antecedente de enfermedad renal, insuficiencia hepática, desnutrición y antecedente de trasplante. En el modelo únicamente se incluyeron las variables que resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Resultados

De los 162 pacientes estudiados, 56 presentaban micosis pulmonar. Los microorganismos aislados fueron *H. capsulatum* (14 casos; 25%), *A. fumigatus* (11 casos; 19,6%), *C. immitis* (10 casos; 17,85%), *C. neoformans* (7 casos; 12,5%), *B. dermatitidis* (6 casos; 10,7%), *R. oryzae* (3 casos; 5,4%), *A. israelii* (3 casos; 5,4%) y *P. brasiliensis* (2 casos; 3,6%). De los 106 pacientes restantes (controles sin micosis), 70 (66%) presentaban neumonía y 33 (31,13%) tuberculosis pulmonar activa diagnosticada de manera reciente y en tratamiento farmacológico. La mediana de la edad fue de 51 y 50 años para los casos y los controles, respectivamente. En la [tabla 1](#) se presentan los datos socio-demográficos. El género masculino fue el predominante (71,6%), con un 75% y un 69,8% para casos y controles, respectivamente ($p = 0,486$). Veintinueve (51,8%) de los pacientes con micosis pulmonar tenía diagnóstico previo de DM2; 23 (79,3%) de estos pacientes presentaron glucemias superiores a 300 mg/dl y valores de HbA1c del 15%. En 6 (20,7%) de los casos se presentó microangiopatía diabética. Cuarenta y cuatro (78,6%) de los casos no tenía antecedente de tuberculosis, mientras que 12 (21,4%) sí presentaban esta enfermedad.

En la [tabla 2](#) se muestran los resultados del análisis de regresión logística de factores de riesgo asociados a micosis pulmonar. En los pacientes con DM2 la razón de momios (RM) fue de 8,3 (IC del 95%, 3,5–19,4); en el caso de la tuberculosis, este valor era de 8,8 (IC del 95%, 2,1–37,5). Estos datos nos indican que la DM2, así como la tuberculosis, se asocian con la presencia de micosis pulmonar. Las variables VIH/sida, desnutrición, fallo hepático y enfermedad renal crónica fueron analizadas en el modelo de regresión logística pero no resultaron ser estadísticamente significativas. En los casos encontrados con antecedente de trasplante, enfermedad renal crónica, HIV/sida, insuficiencia hepática y desnutrición los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Todos los pacientes diagnosticados con micosis pulmonares recibieron tratamiento con anfotericina B, fluconazol o itraconazol, con una respuesta favorable en 45 (80%) casos. En la [figura 1](#) se muestran los hallazgos radiológicos de un paciente con aspergilosis pulmonar y en la [figura 2](#) los de un caso de criptococosis

Tabla 1

Datos sociodemográficos y comorbilidades según casos y controles

Variable	Total	Casos	Controles	p valor ^a
Pacientes (n)	162	56	106	
Mediana de la edad	51	51	50	0,7984
Variable	Total	n (%) Casos	Controles	p valor ^b
Sexo				
Mujer	46 (28,4)	14 (25)	32 (30,2)	
Hombre	116 (71,6)	42 (75)	74 (69,8)	0,486
Diabetes mellitus tipo 2				
No	121 (74,7)	27 (48,2)	94 (88,7)	
Sí	41 (25,3)	29 (51,8)	12 (11,3)	< 0,001
Antecedentes de tuberculosis (cavernas)				
No	147 (90,7)	44 (78,6)	103 (97,2)	
Sí	15 (9,3)	12 (21,4)	3 (2,8)	< 0,001
VIH/sida				
No	143 (88,3)	43 (76,8)	100 (94,3)	
Sí	19 (11,7)	13 (23,2)	6 (5,7)	0,001
Desnutrición				
No	126 (77,8)	24 (42,9)	102 (96,2)	
Sí	36 (22,2)	32 (57,1)	4 (3,8)	< 0,001
Trasplante				
No	156 (96,3)	51 (91,1)	105 (99,1)	
Sí	6 (3,7)	5 (8,9)	1 (0,9)	0,01
Fallo hepático				
No	143 (88,3)	40 (71,4)	103 (97,2)	
Sí	19 (11,7)	16 (28,6)	3 (2,8)	< 0,001
Enfermedad renal				
No	140 (86,4)	38 (67,9)	102 (96,2)	
Sí	22 (13,6)	18 (32,1)	4 (3,8)	< 0,001

La variable edad es presentada como la mediana. Los datos para las variables dicotómicas son presentados como la frecuencia absoluta y relativa (porcentaje).

^a Se realizó la prueba suma de rangos de Wilcoxon en la variable edad.

^b Se realizó la prueba de la Chi cuadrado de Pearson para las variables dicotómicas.

Tabla 2

Modelo de regresión logística de factores de riesgo asociados a micosis pulmonar

Variable	RM	IC del 95%	p valor
Sexo			
Mujer	1,00		
Hombre	1,26	0,53-2,97	0,605
Edad	0,98	1,16-2,30	0,185
Diabetes mellitus tipo 2			
No	1,00		
Sí	8,26	3,52-19,36	< 0,001 ^a
Antecedentes de tuberculosis			
No	1,00		
Sí	8,78	2,06-37,50	0,003 ^a

IC: intervalo de confianza; RM: razón de momios.

^a p valor < 0,01.

pulmonar. Finalmente, en la [figura 3](#) se muestran varias imágenes correspondientes a un caso de mucormicosis,

Discusión

La DM2 ha aumentado su prevalencia en la última década y se prevé un incremento exponencial del 24,7% para el año 2030⁸. En el hospital de concentración donde se realizó el estudio, el 2,6% del total de las consultas anuales correspondieron a pacientes diabéticos²⁰.

Las micosis pulmonares se relacionan frecuentemente con enfermedades inmunosupresoras^{5,12}. En el estudio realizado los pacientes con VIH/sida, trasplantes, insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica y desnutrición englobaron el 5% de los casos,

por lo que estas condiciones clínicas no marcaron una diferencia estadísticamente significativa, a diferencia de otros grupos estudiados. En nuestro estudio, se encontró que el factor de riesgo más importante para adquirir micosis pulmonar fue la DM2 (RM de 8,3; IC del 95%, 3,5-19,4); el descontrol metabólico y el mal apego al tratamiento con hipoglucemiantes fue una constante. La DM2 se asocia a una respuesta reducida de células T, neutrófilos y de la inmunidad humoral, dando lugar a la aparición de enfermedades oportunistas. El estado de hiperglucemia persistente aumenta la virulencia de los microorganismos y propicia la apoptosis de los leucocitos polimorfonucleares, situación que probablemente influyó en los casos estudiados, ya que observamos que en nuestro estudio el 79,3% de los pacientes diabéticos con micosis pulmonar presentaron valores de glucosa sérica superiores a 300 mg/dl y HbA1c del 15%^{2,21}.

Otro factor de riesgo asociado a micosis pulmonar fue el antecedente de tuberculosis. Las personas con diabetes tienen un riesgo mayor de desarrollar tuberculosis activa en comparación con las personas que no tienen diabetes; a su vez, la tuberculosis aumenta el riesgo de micosis pulmonar, similar a lo encontrado en nuestro estudio (RM 8,8; IC del 95%, 2,1-37,5)^{10,22}. Las variables desnutrición, fallo hepático, enfermedad renal y VIH/sida no fueron incluidas en el modelo de regresión logística ya que no resultaron estadísticamente significativas.

En cuanto a las características de la población estudiada, la mediana de la edad fue 51 años, con un predominio del sexo masculino, situación similar a la reflejada en la literatura^{3,7,11}. La coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis son endémicas del continente americano, la histoplasmosis predomina en América Central y América del Sur, mientras que la blastomicosis lo hace en el centro y sureste de Estados Unidos, con extensión a algunas

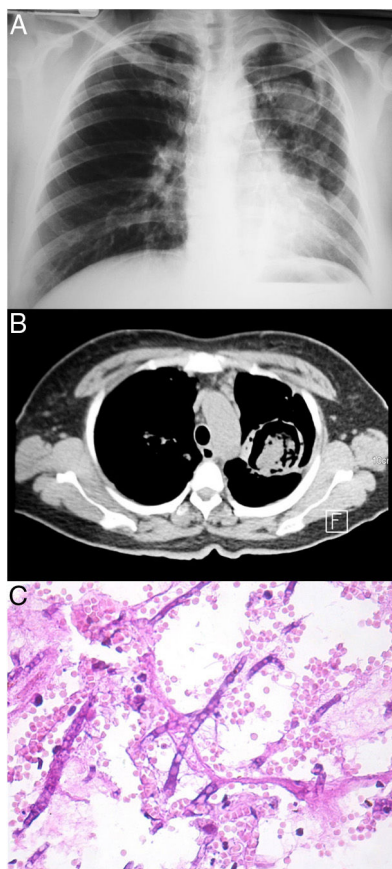


Figura 1. Hallazgos radiológicos y patológicos de un caso de infección por *Aspergillus fumigatus*. a) Radiografía de tórax con el signo de media luna localizado en la región intercleidohiliar izquierda. b) Tomografía simple de tórax con el signo del halo clásico en el aspergiloma. c) Corte histológico de pulmón con tinción PAS; se observan hifas septadas que forman ángulos de 45° (40×).

regiones de Asia y África. La aspergilosis tiene una distribución mundial y *Aspergillus* es uno de los patógenos más frecuentemente aislado en pulmón^{1,3,7,12}. Debido al alto índice de migración, en nuestra serie no se pudo determinar si las micosis de nuestros casos estaban relacionadas con la endemidad. En estudios previos con pacientes diabéticos y micosis pulmonares el principal agente aislado es *R. oryzae*, seguido por *A. fumigatus*^{10,15}. Estos datos

no coinciden con los hallazgos de nuestro estudio, en el que *H. capsulatum* ha sido el hongo más aislado.

En pacientes que desarrollan este tipo de infecciones, establecer una sospecha diagnóstica no es fácil debido a que los cuadros clínicos son similares a aquellos de las neumopatías más frecuentes: tos productiva insidiosa al inicio, dolor torácico, disnea y hemoptisis en algunas ocasiones. En las formas crónicas de la enfermedad se presenta astenia, adinamia y pérdida de peso^{5,12}. En estos pacientes se debe hacer una historia clínica detallada, con énfasis en las comorbilidades, el estado inmunológico y la posible exposición a estos agentes. Posteriormente, se debe realizar una serie de estudios, entre los que la tomografía axial computarizada de tórax se considera el estándar de oro para la detección de este tipo de infecciones. Con esta prueba pueden detectarse nódulos, bronquiectasias, infiltrados o cavitaciones. Deben realizarse también exámenes microbiológicos, cultivos específicos, detección de galactomanano o PCR, entre otros, que ayuden a establecer el diagnóstico correcto^{4,17}.

El tratamiento debe realizarse con base en los hallazgos clínicos, radiológicos y tomográficos, así como con base en los resultados de estudios microbiológicos. Los principales fármacos usados son el voriconazol, la anfotericina B, la caspofungina, el itraconazol y el fluconazol; además, debe tratarse la comorbilidad que presenta el paciente. El tratamiento antimicótico dependerá del microorganismo involucrado y puede ir desde las 6-12 semanas hasta los 6 meses, con valoraciones frecuentes por parte del personal médico⁵. Muchos de los pacientes no responden al tratamiento adecuadamente. En nuestra serie, 11 pacientes fallecieron en el curso de su hospitalización al no responder al tratamiento farmacológico. Pasados los 6 meses de seguimiento, 3 pacientes fallecieron por complicaciones de DM y 2 por VIH/sida; la falta de sospecha a la llegada del paciente retrasa el diagnóstico y conduce a una rápida progresión de la enfermedad. El estado de inmunosupresión que produce la DM2 y, a su vez, el control de la misma no solo influyen en los patógenos involucrados, sino en la gravedad de la infección y la posibilidad de diseminación sistémica. En este estudio se muestra que el 51,8% de los casos con micosis pulmonares tuvieron el antecedente de DM2, un factor de riesgo relevante para micosis pulmonares que se diagnostican en etapas avanzadas y que conlleva una alta mortalidad. Es importante mantener una vigilancia y valoración constante en los pacientes con DM y enfermedades respiratorias para así establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado. La notificación de esta enfermedad ayudaría a tener estadísticas más certeras que permitan entender el comportamiento de la misma.



Figura 2. Hallazgos radiológicos y patológicos de un caso de infección por *Cryptococcus neoformans*. a) Radiografía de tórax con opacidad homogénea de bordes mal definidos, localizada en la región intercleidohiliar y parahiliar derecha. b) Tomografía simple de tórax con imagen hiperdensa en lóbulo medio de pulmón derecho. c) Corte histológico de pulmón con tinción de hierro coloidal; se observan estructuras esféricas en bicapa en relación con un vaso sanguíneo (40×).

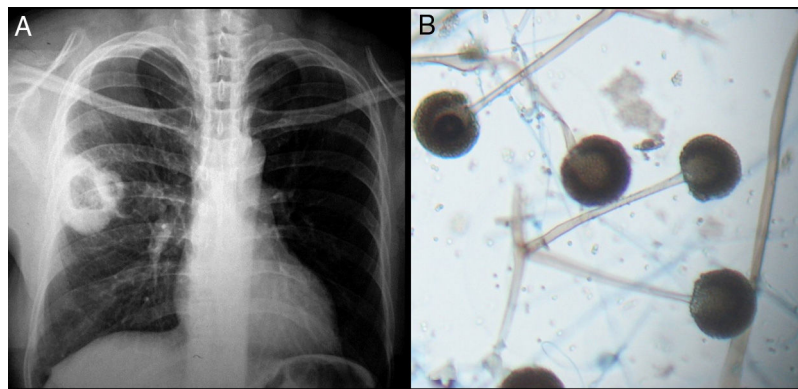


Figura 3. Hallazgos radiológicos y patológicos de un caso de infección por *Rhizopus oryzae*. a) Radiografía de tórax con opacidad heterogénea de bordes definidos en región hilar derecha. b) Corte histológico de pulmón con tinción azul de algodón; pueden observarse rizoides, filamentos y esporangios.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Marco Gudiño Zayas y al Dr. Juan Soriano Rosas, por su ayuda en la edición y la descripción de las fotografías.

Bibliografía

- Bazán ME, Córdova ME, López MR, Morales FG, Villegas GS, Guzmán SO, et al. Casos de blastomicosis reportados en México. *TIP Rev Esp Cienc Quím Biol*. 2017;20:48–52.
- Casqueiro J, Casqueiro JA, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:S27–36.
- Colombo AL, Tobn A, Restrepo A, Queiroz TF, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;49:785–98.
- Curbelo J, Galvan MJ, Aspa J. Actualización sobre *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otras micosis pulmonares oportunistas. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:647–53.
- Denning DW, Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:357–66.
- Dos Santos SS, Martins JO, Romera LMD, Almeida SR, Nunes FPB, Tessaro FHG, et al. Insulin modulates *Paracoccidioides brasiliensis* induced inflammation by restoring the populations of NK cells, dendritic cells, and B lymphocytes in lungs. *J Diabetes Res*. 2018:1–11.
- Garnachi J, Olaechea P, Álvarez F, Álvarez L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quim*. 2013;26:173–88.
- Gaytán HD, Gutiérrez HS, Díaz OA, González AC, Miranda HM, Hernández LE, et al. Escenario futuro de la diabetes mellitus tipo 2 estimado con un modelo de simulación dinámico predictivo. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e93.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Características de las defunciones registradas en México durante 2017. Nota Técnica reportada en comunicado de prensa núm. 525/18, el 31 de octubre de 2018. México.
- Klekotka RB, Mizgala E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83:401–8.
- Luo BL, Zhang LM, Hu CP, Xiong Z. Clinical analysis of 68 patients with pulmonary mycosis in China. *Multidiscip Respir Med*. 2011;6:278–83.
- Marchiori E, Zanetti G, Penha D, di Mango AL, Menna BM. Endemic pulmonary fungal diseases in immunocompetent patients: An emphasis on thoracic imaging. *Expert Rev Respir Med*. 2019;37:263–77.
- Méndez TL, Ramos HJ, Manzano GP, García GA, Hernández HF, Bazán ME, et al. Micosis sistémicas: experiencia de once años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. *Rev Mex Micol*. 2007;25:15–9.
- Perlin DS, Rautemaa RR, Alastruey IA. The global problem of antifungal resistance: Prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:383–92.
- Prasad KT, Sehgal IS, Shivaprakash MR, Dhooira S. Uncommon mycosis in a patient with diabetes. *BMJ Case Rep*. 2016;25:2016.
- Rojas MR, Basto AA, Aguilar SC, Zárate RE, Villalpando S, Barrientos GT. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex*. 2018;60:224–32.
- Salzer HJF, Burchard G, Cornely OA, Lange C, Rolling T, Schmiedel S, et al. Diagnosis and management of systemic endemic mycoses causing pulmonary disease. *Respiration*. 2018;96:283–301.
- Secretaría de Salud. Boletín epidemiológico del sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria de Diabetes tipo 2. Dirección General de Epidemiología, México, 2018. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/482235/BolDiabetes.cierre2018.pdf>.
- Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino, 2016 (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados. Instituto Nacional de Salud Pública, México. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>.
- Secretaría de Salud. Informe de actividades realizadas enero-marzo. Hospital General de México, México, 2018. <http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/dirgral/informes.junta/info.ene.mar.01.18.pdf>.
- Van Crevel R, van de Vijver S, Moore DA. The global diabetes epidemic: What does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:457–68.
- Vásquez ME, Arenas RV. Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. *Gac Med Mex*. 2008;144:131–3.
- World Health Organization. Informe mundial sobre la Diabetes: resumen de orientación. 2016. Organización Mundial de la Salud. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO-NMH-NVI.16.3_spa.pdf?sequence=1.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles. 2018. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>.