



---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS**

**POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**“PREVALENCIA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*  
FARMACORRESISTENTE EN PACIENTES CON VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA O DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN  
SINALOA”**

**TESIS**

QUE PRESENTA

**LIC. QFB. ANALY AISPURO PÉREZ**

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

DIRECTORES

**DRA. GEOVANNA NALLELY QUIÑONEZ BASTIDAS**

**DR. LORENZO ULISES OSUNA MARTÍNEZ**

CULIACÁN DE ROSALES, SINALOA, MÉXICO, 2023.



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



## DEDICATORIA

"A mis colegas, amigos y mentores, este logro lleva la huella de sus contribuciones y apoyo. Gracias por ser parte fundamental de este viaje, con sus ideas, paciencia y amistad. Este trabajo no solo es mío, sino nuestro triunfo compartido en la búsqueda del conocimiento y el crecimiento profesional."

"Si he visto más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes".

Isaac Newton.

Con cariño, Analy.

# **AGRADECIMIENTOS**

## **Agradecimiento profundo y Ssncero: Un viaje compartido**

En el umbral de la culminación de este viaje académico, siento la necesidad de expresar mi sincero agradecimiento a aquellos cuyas huellas han dejado una marca imborrable en este camino hacia la maestría.

### **A mi Alma Mater**

A la Universidad Autónoma de Sinaloa, facultad de Ciencias Químico Biológicas y a la Maestría en Ciencias Biomédicas, por darme las herramientas necesarias para poder desarrollarme profesionalmente, y a todos los maestros que dejaron una huella importante en mí.

### **A mis Directores de Tesis:**

A la Dra. Geovanna Quiñonez Bastidas y al Dr. Ulises Osuna Martínez, quisiera iniciar estas líneas expresando mi gratitud más profunda por su dedicación, orientación y perspicacia a lo largo de este proceso. Sus contribuciones han trascendido la mera supervisión académica; han sido faros que iluminaron mi comprensión y expertos que me guiaron a través de los desafíos intelectuales. Cada sugerencia, cada corrección y cada palabra de aliento han sido esenciales para la formación de este trabajo. Este logro es, en gran medida, el resultado de su compromiso inquebrantable y sabiduría compartida.

### **A mis Asesores de Tesis:**

Al Dr. Ignacio Osuna y al Dr. José Angel Epinosa Gallardo, por su guía experta y apoyo constante a lo largo de este arduo pero enriquecedor viaje académico.

### **A mi Familia:**

El sostén fundamental de mi existencia, les dedico este logro con un corazón lleno de gratitud. Desde el inicio de este proyecto hasta su culminación su paciencia infinita, amor incondicional y sacrificios incansables han sido el combustible que ha mantenido mi perseverancia. Y en cada página de esta tesis, veo reflejado el legado de su apoyo inquebrantable. Gracias por ser la red de seguridad en la que pude confiar, por comprender las noches de estudio y por celebrar cada pequeño y gran logro como si fuera el primero. Este logro es tan suyo como mío. Esta tesis es un tributo a la fortaleza que solo una familia como la nuestra puede brindar.

### **A mis Colegas:**

A mis colegas y compañeros de estudio, agradezco la colaboración enriquecedora y las interacciones profesionales que hemos compartido. Vuestras ideas innovadoras, debates estimulantes y el apoyo mutuo han sido esenciales para mi desarrollo académico. Cada conversación y colaboración ha sido un pilar que ha fortalecido este trabajo. Este diploma no solo es un reconocimiento de mis esfuerzos, sino también un tributo a la comunidad académica que hemos construido juntos.

### **A mis Amigos:**

Carolina, Celida, Luma, Michel, Andrea, compañeros de risas y cómplices de desafíos, quiero expresar mi agradecimiento por su inquebrantable amistad. Sus risas compartidas, palabras de ánimo y la complicidad en cada paso del camino han sido una luz en los momentos más oscuros. Este logro es el resultado de la solidaridad que

compartimos, y cada uno de ustedes ha dejado una huella única en mi viaje. Gracias por ser testigos de mi crecimiento y por ser la familia que elegí.

**A mi Pareja:**

A ti, Kevin, mi más profundo agradecimiento por ser mi roca, mi confidente y mi inspiración constante. Tu amor incondicional, paciencia interminable y apoyo inquebrantable han sido las fuerzas impulsoras detrás de cada logro. Este viaje no habría sido lo mismo sin tu presencia a mi lado, y cada página de esta tesis lleva el eco de nuestra complicidad y crecimiento conjunto. Gracias por ser mi compañero de vida, por alentarme en los momentos de duda y por celebrar cada victoria como si fuera tuya.

**A mi Billy:**

Segunda vez que apareces en una tesis, mi leal compañero de cuatro patas, te agradezco de corazón por ser la chispa de alegría en mis días y noches de estudio. Este logro lleva también tu huella, ya que cada página de esta tesis está impregnada con el amor y la lealtad que solo tú sabes brindar.

En resumen, cada palabra de este agradecimiento es un pequeño tributo a aquellos que, de una manera u otra, han contribuido a mi crecimiento académico y personal. Este nivel desbloqueado no es solo mío, sino nuestro, un testimonio de un viaje compartido y del apoyo generoso de aquellos que han sido faros en mi travesía hacia la maestría.

# ÍNDICE GENERAL

	Página
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	XIII
<b>ÍNDICE DE CUADROS</b> .....	XIV
<b>I. RESUMEN</b> .....	1
<b>II. ABSTRACT (Resumen en inglés)</b> .....	2
<b>III. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>IV. REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....	6
4.1. Tuberculosis .....	6
<b>4.1.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b> .....	6
4.2. Clasificación de la TB .....	7
<b>4.2.1. TB extrapulmonar</b> .....	7
<b>4.2.2. TB pulmonar</b> .....	8
<b>4.2.2.1 Fisiopatología de la TB pulmonar</b> .....	8
4.2.2.2.1 Infección latente .....	8
4.2.2.2.2 Infección activa .....	9
4.3. Epidemiología de la TB .....	10
4.3.1. Prevalencia de la TB en México .....	10
4.3.2. Prevalencia de la TB en Sinaloa .....	11
4.4. Factores de riesgo para la TB .....	11
4.4.1. Factores de riesgo patológicos .....	14
4.4.1.1. Coinfección de TB con VIH .....	14
4.3.1.1. Coinfección de TB con DM2 .....	15
4.4. Diagnóstico de la tuberculosis .....	18
4.6. Tratamiento farmacológico para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	21
4.7. Farmacorresistencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	22
4.7.2. Genes asociados al desarrollo de farmacorresistencia por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	26
4.7.3. Impacto de la adherencia terapéutica al desarrollo de farmacorresistencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	27
4.8. Antecedentes .....	27

<b>V. JUSTIFICACIÓN</b> .....	29
<b>VI. HIPÓTESIS</b> .....	30
<b>VII. OBJETIVOS</b> .....	31
7.1. Objetivo general.....	31
7.2. Objetivos específicos .....	31
<b>VIII. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	32
8.1. Tipo de estudio.....	32
8.2. Grupo de estudio.....	32
<b>8.2.1. Fuente de datos</b> .....	32
8.3. Lugar de trabajo .....	33
8.4. Criterios de inclusión.....	33
8.5. Metodología .....	33
8.6. Análisis estadístico.....	41
8.7. Consideraciones éticas .....	42
<b>IX. RESULTADOS</b> .....	44
9.1. Estimación de la frecuencia de uso de la técnica GeneXpert, a partir de los datos registrados en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021. ....	44
9.2. Estimación de la prevalencia de <i>M. tuberculosis</i> en pacientes con VIH o DM2 a partir de la prueba GeneXpert.....	44
9.3. Estimación de la prevalencia de <i>M. tuberculosis</i> en pacientes con VIH o DM2, a partir de pruebas bacteriológicas .....	45
9.4. Estimación de la prevalencia de <i>M. tuberculosis</i> farmacorresistente, en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba GeneXpert y otras técnicas diagnósticas .....	45
9.5. Asociación entre padecer VIH o DM2 y la presencia de <i>M. tuberculosis</i> farmacorresistente .....	50
9.6. Análisis de las características sociodemográficas de los pacientes con <i>M. tuberculosis</i> farmacorresistente y VIH o DM2.....	50
<b>X. DISCUSIÓN</b> .....	59
10.1. Estimación de la frecuencia de uso de la técnica GeneXpert, a partir de los datos registrados en la plataforma SINAVE/PUI TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021. ....	59
10.2. Estimación de la prevalencia de <i>M. tuberculosis</i> en pacientes con VIH o DM2 a partir de la prueba GeneXpert y otras pruebas bacteriológicas .....	61



10.3. Estimación de la prevalencia de <i>M. tuberculosis</i> farmacorresistente, en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba GeneXpert y otras técnicas diagnósticas .....	63
10.4. Asociación entre padecer VIH o DM2 y la presencia de <i>M. tuberculosis</i> farmacorresistente .....	67
10.5. Análisis de las características sociodemográficas de los pacientes con <i>M. tuberculosis</i> farmacorresistente y VIH o DM2.....	69
<b>XI. CONCLUSIONES</b> .....	74
11.1. Conclusión general .....	74
11.2. Conclusiones específicas.....	74
<b>XII. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO</b> .....	75
<b>XIII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	76
<b>XIV. ANEXOS</b> .....	86
14.1. Documentos complementarios.....	86
14.2. Productos Académicos .....	90
<b>XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES</b> .....	94

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
<b>1</b>	<b>Mecanismo de infección de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Clasificación de la TB.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Clasificación del diagnóstico de TB pulmonar.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Diagrama de flujo de selección de casos clínicos. ....</b>	<b>36</b>

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Comparación entre infección latente e infección activa de la TB. ....	16
2	Semana epidemiológica no. -7 correspondiente del 14/Febrero/2021 al 20/Febrero/2021 .....	17
3	Casos y frecuencias de uso de las técnicas de GeneXpert contra baciloscopia.....	47
4	Casos y prevalencia del binomio TB-VIH y TB-DM2 detectados por la prueba diagnóstica GeneXpert.....	48
5	Casos y prevalencias de los binomios TB-VIH y TB-DM2 confirmados por la técnica de baciloscopia y cultivo bacteriano.....	49
6	Casos y prevalencia de TB farmacorresistente identificados por GeneXpert.....	53
7	Casos detectados de TB-FR por baciloscopia.....	54
8	Correlaciones (Odds Ratios) entre padecer VIH o DM2 y TB farmacorresistente diagnosticadas mediante la técnica GeneXpert.....	55
9	Características sociodemográficas de casos clínicos con binomio TB-FR con VIH o DM2.....	56
10	Características sociodemográficas cuantitativas de casos clínicos con binomio TB-VIH o TB-DM2 por género.....	57
11	Características sociodemográficas cualitativas de los binomios TB-VIH o TB-DM2.....	58

## I. RESUMEN

**Introducción.** La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), la cual afecta principalmente a los adultos. En el 2016, la TB fue la causa de muerte de 1,7 millones de personas en el mundo, principalmente los países en desarrollo fueron los más afectados. La co-infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la Diabetes mellitus tipos 2 (DM2) se encuentran dentro de los factores de riesgo más importantes de predisposición para el desarrollo de TB. La farmacorresistencia de MTB, ha complicado significativamente las acciones de prevención, control y tratamiento de la TB, convirtiéndose en una amenaza para la salud pública, las cepas de MTB-FR (*Mycobacterium tuberculosis* farmacorresistente) son aquellas que presentan resistencia a los fármacos antituberculosos más eficaces (rifampicina e isoniazida), lo que significa una mayor dificultad para la recuperación de estos pacientes. **Objetivo.** Estimar la prevalencia de TB y TB-FR en pacientes con VIH o DM2 en Sinaloa, a partir del análisis de datos de la plataforma del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la plataforma única de información de TB (SINAVE/PUI-TB). **Material y métodos.** Fue un estudio de tipo retrospectivo y transversal. El análisis se realizó a partir de los datos clínicos de pacientes con presunto diagnóstico de TB, registrados en la plataforma del SINAVE/PUI-TB en el periodo de 2019 a 2021, fue necesaria la confirmación por el método GeneXpert, como prueba confirmatoria de TB y farmacorresistencia. Posteriormente, se obtuvo la prevalencia, Razón de momios y, los datos obtenidos fueron procesados mediante métodos descriptivos e inferenciales, así como medianas y desviaciones estándar para variables continuas. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba Ji-cuadrada para establecer los niveles de significancia estadística. Un valor de  $P \leq 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se llevaron a cabo usando el software estadístico GraphPad Prism v.9. **Resultados.** La prevalencia de TB-VIH fue de 3%, 13.3% y 7.1%, para TB-DM2 fue de 0.9%, 3.9% y 4.2% durante 2019, 2020, 2021, respectivamente; TBFR-VIH y TBFR-DM2 fue 50% y 16.6% en 2020, respectivamente. **Conclusiones.** Los resultados indicaron que las directrices de la OMS para la TB-FR, especialmente en la población con factores de alto riesgo, como TB-VIH y TB-DM2, no se siguen adecuadamente. Por lo tanto, la aplicación de lineamientos para la detección de TB y TB-FR en estos pacientes debe ser atendida de inmediato por los sistemas de salud del estado.

**Palabras clave:** TB, farmacorresistencia, VIH, DM2, prevalencia.

## II. ABSTRACT (Resumen en inglés)

**Introduction.** Tuberculosis (TB) is a disease caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), which mainly affects adults. In 2016 alone, TB was the cause of death for 1.7 million people worldwide, the majority in developing countries. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are among the most important predisposing factors for the development of TB. The drug resistance of MTB has significantly complicated the actions of prevention, control and treatment of TB, becoming a threat to public health, the strains of DR-TB (drug-resistant TB) are those that present resistance to the most potent (rifampicin and isoniazid), which means a greater difficulty for the recovery of these patients. **Objective.** This study was to evaluate the prevalence and drug-resistant of MTB in patients with HIV or T2DM in Sinaloa, based on the analysis of data from the platform of the National Epidemiological Surveillance System (SINAVE/PUI-TB). **Materials and methods.** The study was retrospective and cross-sectional. It was carried out by analyzing the clinical data of patients registered on the SINAVE/PUI-TB platform with a presumed diagnosis of TB, in the period from 2019 to 2021, where confirmation by the GeneXpert method was necessary, as a confirmatory test for TB and drug resistance. Subsequently, the data positive to the GeneXpert test were analyzed to obtain the prevalence, Odds ratio, and the data obtained will be processed using descriptive and inferential methods, as well as medians and standard deviations for continuous variables. Statistical analysis was performed using the Chi-square test to establish the levels of statistical significance. A value of  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant. All analyzes were carried out using the statistical software GraphPad Prism v.9. **Results.** The prevalence of the TB-HIV was 3%, 13.3% and 7.1%, and for TB-T2DM was 0.9%, 3.9% and 4.2% during 2019, 2020, 2021, respectively; for DRTB-HIV and DRTB-T2DM was 50% and 16.6% in 2020, respectively. **Conclusions.** The results indicated that the WHO guidelines for DR-TB, especially in high risk factor population, as TB-VIH and TB-T2DM, were not properly followed. Hence, the application of guidelines for TB and DR-TB detection in this patients' needs to be immediately attended for the health systems in the state.

**Keywords:** TB, drug resistance, HIV, T2DM, prevalence.

### III. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), la cual es una bacteria aerobia de tipo bacilo ácido-alcohol resistente, frecuentemente incoloro a la tinción Gram, el crecimiento depende de la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante (Natarajan *et al.*, 2020). MTB tiene una división lenta, se divide alrededor de 18-20 horas, esto en comparación a los 20 minutos de división de la mayoría de las bacterias (Mashabela *et al.*, 2019). La pared celular de MTB es alta en lípidos, especialmente de ácidos micólicos, que le confiere la característica de ácido-alcohol resistente en las tinciones Gram y ante circunstancias adversas, puede entrar en estado latente y retrasar su multiplicación desde días hasta años (Mashabela *et al.*, 2019). El reservorio natural de MTB es el humano, la TB se puede presentar en todos los órganos, sin embargo, la forma más común de TB es la infección pulmonar (TBP); cabe mencionar que las personas con la infección TBP activa son las responsables del mayor número de contagios (Sia & Rengarajan, 2019). Las personas con TB, desarrollan un cuadro clínico que depende de la localización u órgano afectado por MTB (Sia & Rengarajan, 2019).

Datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estiman que, en 2020, en el mundo 9,9 millones de personas a nivel mundial padecieron TB de las cuales: 1,1 millón fueron niños, 3,3 millones se presentaron en mujeres y 5,5 millones de personas afectadas fueron del sexo masculino, cabe recalcar que la TB afecta a todos los países y a todos los grupos de edad (OPS/OMS, 2019).

Factores como la edad, el género, la farmacorresistencia, gravedad de la enfermedad, los errores en la implementación del tratamiento farmacológico, la

detección tardía de la enfermedad, el alcoholismo y el abuso de drogas, así como la preexistencia de otras comorbilidades como VIH o DM2 incrementan la mortalidad en los pacientes con TB (CDC, 2020). El diagnóstico clínico de TB pulmonar inicia con un examen clínico, en el cual, el médico detecta los posibles factores de riesgo, no obstante, la prueba confirmatoria es el diagnóstico positivo de *MTB* (Bonilla Poma *et al.*, 2021). En este contexto, el análisis de muestras de esputo en búsqueda de *MTB* se considera el método de referencia para el diagnóstico de pacientes con sospecha de TBP (Sequeira & Barrera, 2018).

Una vez confirmada la enfermedad de TB, el tratamiento antituberculoso consiste en una combinación de fármacos de primera y segunda línea como lo son: rifampicina (RIF) e isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB) y se divide en dos fases, una fase intensiva, con una duración de 2 meses, seguida de una fase de continuación con una duración de 4 o 7 meses (6 o 9 meses de tratamiento en total) (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2021). El objetivo de este tratamiento es eliminar en su totalidad a *MTB* y mejorar la salud del paciente, no obstante, existe el riesgo de desarrollar farmacoresistencia, para lo cual se recomiendan los tratamientos simultáneos de dos o más fármacos y la duración adecuada de este (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2021; Nahid *et al.*, 2016).

Por otro lado, la farmacoresistencia (FR) a los fármacos antituberculosos, también puede presentarse previo a la exposición a estos fármacos (Koch & Mizrahi, 2018). La farmacoresistencia es la consecuencia de un fenómeno de adaptación y evolución de *MTB*, la cual ha complicado significativamente las acciones de

prevención, control y tratamiento de las afecciones pulmonares convirtiéndose en una amenaza para la salud pública a nivel mundial (Gómez-Tangarife *et al.*, 2018).

El fenómeno de la FR de *MTB*, aunado a las coinfecciones con VIH o Diabetes, son factores que agravan el pronóstico clínico y el desenlace de la enfermedad (Hannah *et al.*, 2017). Adicionalmente, estos factores afectan de manera significativa los costos de los tratamientos, las hospitalizaciones, la calidad de vida de los pacientes y a los sistemas de salud pública en general (Hannah *et al.*, 2017).

A pesar de que la FR y las comorbilidades de VIH y diabetes, son un factor clave en el pronóstico clínico de la TB pulmonar, en México, se desconoce la tasa de prevalencia de FR a rifampicina (RIF) en pacientes con estas comorbilidades, por lo tanto, en este trabajo se plantea el análisis de la prevalencia de la farmacorresistencia a *MTB* en pacientes coinfectados con TB-VIH o TB-DM2, a partir del análisis retrospectivo de los datos obtenidos de la plataforma de SINAVE, en población del estado de Sinaloa durante el periodo 2019-2021.



## IV. REVISIÓN DE LITERATURA.

### 4.1. Tuberculosis

La TB es una enfermedad causada por *MTB*, una micobacteria que afecta principalmente a los pulmones (OMS, 2021). Se trata de una enfermedad curable y prevenible, donde los principales afectados son adultos, en edad laboralmente productiva, sin embargo, esta enfermedad puede afectar a todos los grupos de edad (OMS, 2021), y más del 95% de los casos de TB y muertes por esta enfermedad se concentran en los países en desarrollo (OMS, 2021).

En el 2022, la TB fue declarada como emergencia a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2021 se reportó que un total de 1,5 millones de personas fallecieron a causa de la TB, de las cuales 214 000 personas padecían VIH (Am, 2021).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), reporta que cada año se presentan alrededor de 30,000 casos de TB asociados a personas con diabetes en el continente americano, dentro del cual, los números más altos corresponden a Brasil y México con más de 9,000 y 3,000 casos por año, respectivamente (OPS/OMS | Diabetes y TB, 2021). Actualmente, la TB se encuentra en la 13va posición de causa de muerte y como la enfermedad infecciosa más mortífera por detrás de la COVID-19 (por encima del VIH/Sida) (OMS, 2021).

#### 4.1.1. *Mycobacterium tuberculosis*

*MTB* es una micobacteria aerobia estricta, es un bacilo ácido-alcohol resistente, frecuentemente incoloro, su crecimiento es dependiente de la presencia de oxígeno y

al valor del pH circundante, puede sobrevivir a las condiciones de temperatura bajas, la congelación y la desecación, por el contrario, *MTB* es sensible a temperaturas altas, a la luz solar y a la luz ultravioleta (Natarajan *et al.*, 2020).

La división de *MTB* es lenta, se divide alrededor de 18-20 horas, esto en comparación a los 20 min de división de la mayoría de las bacterias (Mashabela *et al.*, 2019). La pared celular de *MTB* es alta en lípidos, especialmente de ácidos micólicos, que le confiere la característica de ácido-alcohol resistencia en las tinciones y ante condiciones adversas, puede entrar en un estado latente y retrasar su división de días hasta años (Mashabela *et al.*, 2019).

La pared de *MTB* no solamente es crucial en su virulencia, sino que también le proporciona ácido-alcohol resistencia en las tinciones al no retener ningún colorante de Gram, lo cual hace que esta bacteria no sea clasificada como gramnegativa ni como grampositiva, a pesar de esto, se tiñe mediante la técnica de Ziehl-Neelsen, por lo que se la clasifica como una micobacteria grampositiva ácido-resistente (González-Martin, 2014).

## **4.2. Clasificación de la TB**

Dependiendo de la localización de la micobacteria se presenta un cuadro clínico específico en la persona infectada (figura 2) (TIPOS DE TB ANATÓMICA TB Pulmonar TB Extrapulmonar, 2020).

### **4.2.1. TB extrapulmonar**

Este tipo de tuberculosis surge a raíz de la propagación de *MTB* a través de la sangre o el sistema linfático (Amado Garzon *et al.*, 2020). Esto puede ser el resultado

de una infección inicial o la reactivación de un foco latente, lo que lleva a afectar diversos órganos, los más comúnmente infectados son los ganglios, el sistema nervioso central, riñones, oído entre otros, los síntomas de estas últimas formas dependen de qué órganos estén afectados (Secretaría de Salud, 2011).

La meningitis es la versión de TB extrapulmonar más grave y representa una tasa elevada de mortalidad en adultos de edad avanzada y en población infantil (Amado Garzon *et al.*, 2020).

#### **4.2.2. TB pulmonar**

La TB pulmonar (TBP) es la forma más frecuente, además, representa más del 69% de los casos de TB (Unsihuay, 2019).

##### **4.2.2.1 Fisiopatología de la TB pulmonar**

Todos los órganos pueden verse afectados por la TB, sin embargo, la forma más común es la TB pulmonar, en este sentido, las personas con TB activa son las principales causantes de la propagación de la enfermedad, ya que estas personas se encuentran en el proceso de infección de *MTB* así como la diseminación de esta bacteria (Fisiopatología y Diagnóstico de La TB.,2022).

La TB puede ocurrir en 2 fases:

1. Infección latente
2. Infección activa

##### **4.2.2.2.1 Infección latente**

La infección latente por TB (ILTb), también llamada TB inactiva o no contagiosa, es un estado de respuesta inmune a la estimulación por antígenos de *MTB* sin

evidencia de manifestaciones clínicas distintivas de la enfermedad tuberculosa activa (Fortún Enrique Navas, 2022). En este estado el bacilo se encuentra en un estado inactivo (cuadro 1) (Barrios-Payán J, Aguilar LD, Castañón M, 2016). La TB latente se puede volver TB activa, por lo que el tratamiento es de suma importancia (Organización Panamericana de la Salud, 2018).

Aproximadamente el 5-10% de las personas con ILTB desarrollarán la enfermedad de TB (50% en los primeros 5 años) y el mayor riesgo de progresión ocurre en presencia de inmunosupresión o en niños <5 años (Fortún Enrique Navas, 2022).

La ILTB es complicada de ser diagnosticada por la ausencia de síntomas y signos clínicos, si, embargo, puede ser diagnosticada mediante pruebas de sangre positivas a la tuberculina cutánea (TST) o al ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA) (Organización Panamericana de la Salud, 2018). Estas pruebas de diagnóstico tienen algunas limitaciones, dado que no existe una prueba estándar de oro para ILTB, es difícil establecer el número exacto de casos (Egorova *et al.*, 2021).

Se estima que una cuarta parte de la población mundial está infectada de forma latente con *MTB*, lo que indica un gran reservorio de individuos con riesgo potencial de desarrollar TB activa (OPS, 2018).

#### 4.2.2.2.2. Infección activa

La infección activa denota que la persona muestra síntomas de la enfermedad. Aquellas personas saludables que han sido infectadas por *MTB* tienen entre un 5% y un 10% de probabilidad de desarrollar la enfermedad tuberculosa activa durante lo

largo de su vida. En esta situación, se les considera contagiosas y pueden transmitir los bacilos a otras personas (cuadro 1) (Bonilla Poma *et al.*, 2021).

La progresión de la TB presenta variaciones según la virulencia del microorganismo y de la respuesta inmunológica del individuo afectado (Cardona, 2018). En ocasiones, se puede presentar sintomatología de dificultad respiratoria aguda, posiblemente debido al desarrollo de una hipersensibilidad a los antígenos de *MTB* (Cardona, 2016). Esto ocurre después de una rápida diseminación a través de la sangre o la ruptura de una cavidad considerable, con la consiguiente hemorragia dentro del pulmón (Cardona, 2016).

#### 4.3. Epidemiología de la TB

La OMS reporta un que 1,5 millones de personas fallecieron de TB en 2021, de las cuales 214 000 personas padecían VIH y se estima que de los 9,6 millones de nuevos pacientes con TB activa, un millón tienen TB y DM2 (Am, 2021; Ayelign *et al.*, 2019).

En el ámbito mundial, la TB se encuentra en el decimotercer puesto entre las causas de mortalidad, además, es la enfermedad infecciosa más letal después de la COVID-19, superando al VIH/Sida (Am, 2021).

##### 4.3.1. Prevalencia de la TB en México

En los últimos 30 años, la tasa de mortalidad causada por TB, ha disminuido de un 7.56 (1990) a 1.59 (2019) por cada 100 mil habitantes en México (Secretaría de Salud, 2022).

La OMS reporta que alrededor de un tercio de la población mundial está infectada de ILTB, sin mostrar síntomas y sin transmitir la enfermedad; sin embargo, hasta un 10 por ciento de los casos pueden reactivarse en situaciones de deficiencia inmunológica como en las personas que viven con VIH, DM2, ocasionando que la persona enferme en algún momento a lo largo de su vida (Secretaría de Salud, 2022).

Según la OPS, en la región de las Américas, 14 países reportaron un total de 12,458 fallecimientos por tuberculosis en 2016, de este total, México notificó 2,569 muertes (OPS/OMS, 2019).

#### 4.3.2. Prevalencia de la TB en Sinaloa

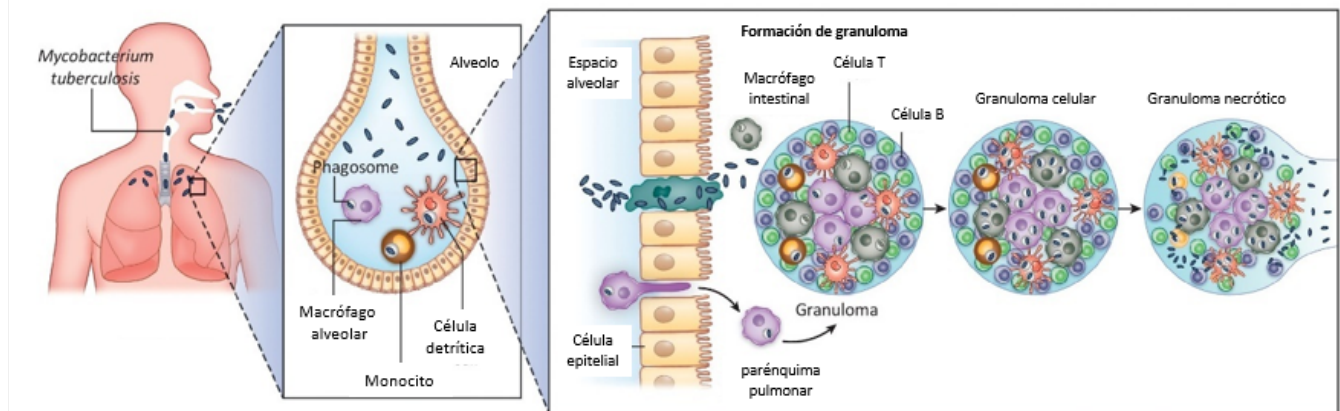
La Secretaría de Salud de Sinaloa informó en su boletín epidemiológico correspondiente a la semana no. 13, del 26 de marzo de 2023 al 1 de abril de 2023, se detectaron hasta la semana 13 de 2023, un total de 5524 casos.

293 casos de TB respiratoria comparados con 250 reportes en la semana 7 del año 2021 (figura 1) (Sinaloa, 2021).

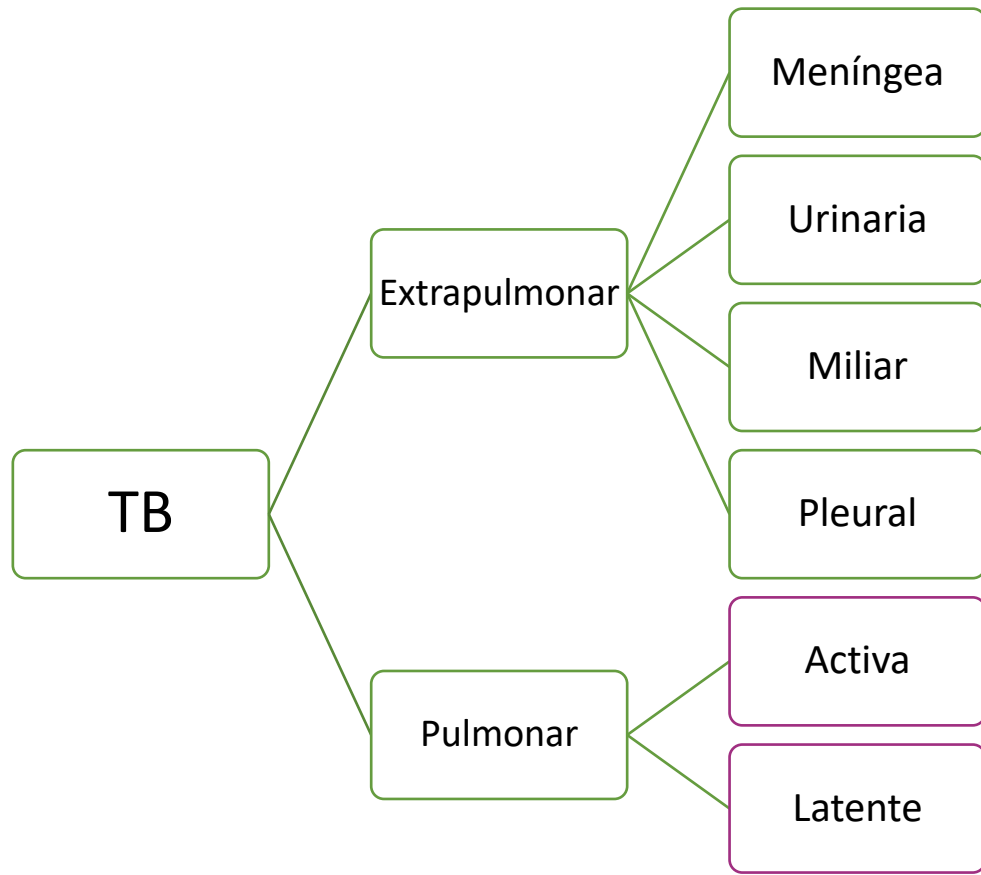
#### 4.4. Factores de riesgo para la TB

La TB tiene un impacto importante sobre la morbilidad y mortalidad en los adultos de todo el mundo, en el 2016 constituyó la causa de fallecimientos de 1,7 millones de personas a nivel mundial, la mayoría en países de ingresos bajos y medios (OMS, 2021).

La infección por el VIH se posiciona dentro de los factores más importantes de predisposición para el riesgo de TB y adicionalmente es un factor asociado a un desenlace fatal (Am, 2021; Higuita & Arango, Carlos Andrés; Cardona, 2018).



**Figura 1. Mecanismo de infección de *Mycobacterium tuberculosis*.** Proceso de infección de *Mycobacterium tuberculosis* contra las células del sistema inmunológico para la formación del granuloma. Tomado y modificado de (Koch & Mizrahi, 2018).



**Figura 2. Clasificación de la tuberculosis.** Clasificación de la TBP y extrapulmonar. Información tomada de (Amado Garzon *et al.*, 2020; TB - OPS/OMS | Organización Panamericana de La Salud, 2022).



La edad, el sexo, la farmacorresistencia a los medicamentos antituberculosos, gravedad de la enfermedad y las debilidades en la implementación del tratamiento directamente observado (TDO), detección tardía de la enfermedad, la no adherencia al tratamiento, el alcoholismo y el uso de drogas, así como coinfección TB/VIH y comorbilidades (principalmente DM2) son factores que predisponen a consecuencias fatales de la enfermedad (Informe Técnico Tuberculosis, Género y Derechos Humanos, 2019).

Dentro de la distribución global de TB, América Latina es la segunda región con mayor prevalencia de TB en pacientes con VIH (TB-VIH), con una mortalidad de 6 000 defunciones por esta causa 32 000 casos estimados (datos del 2015) (Am, 2021; Medina *et al.*, 2019).

#### 4.4.1. Factores de riesgo patológicos

##### 4.4.1.1. Coinfección de TB con VIH

La coexistencia de la TB y el VIH es un importante desafío de salud pública a nivel global, en el año 2014, se estimó que hubo 1.2 millones de nuevos casos de coinfección de TB y VIH en todo el mundo (12% del total de casos de TB) (PAOH, 2017).

El efecto de la coexistencia de la tuberculosis y el VIH es recíproco(OPS, 2010). A medida que la carga viral aumenta, la TB acelera la evolución de la infección por VIH hacia el sida y, por ende, el fallecimiento del paciente (Maria *et al.*, 2022).

El riesgo de que la infección de TB progrese a enfermedad activa es del 5% en las personas sin VIH durante los dos primeros años, y luego es inferior al 5% durante

el resto de sus vidas, en las personas con VIH, este riesgo oscila entre el 3% y el 13% anual, y aumenta a más del 30% durante el resto de su vida (PAOH, 2017).

#### 4.3.1.1. Coinfección de TB con DM2

Actualmente, el llamado “binomioTB-DM2” es un serio problema para la salud mundial (Martinez & Kornfeld, 2019). Se estima que cerca del 15% de los casos de TB en el mundo se presentan en pacientes con diabetes (OPS/OMS | Diabetes y Tuberculosis, 2022). Según datos epidemiológicos, la DM2 es la comorbilidad más prevalente entre los pacientes con TB (Al-Rifai *et al.*, 2017; Cadena *et al.*, 2019).

La OPS indica que, cada año, tan solo en América Latina, más de 30.000 casos de TB se relacionan con la diabetes (OPS/OMS | Diabetes y Tuberculosis, 2020). Dentro de este informe, se reconoce que entre Brasil y México presentan 9.000 y 3.000 casos por año, respectivamente (TB - OPS/OMS, 2021.; Workneh *et al.*, 2017).

La información disponible en México indica que existe una relación del 5.3% entre la diabetes y la TB (Córdova, José; Sarmiento, 2014). Las tasas estimadas de TB para pacientes con diabetes, en comparación con aquellos que no tienen diabetes, son de 20.9 frente a 30.7 por cada 100,000 personas al año (Córdova, José; Sarmiento, 2014). Por lo tanto, la coexistencia de diabetes y TB puede complicar el pronóstico en personas que tienen formas complicadas de TBP (Córdova, José; Sarmiento, 2014).

**Cuadro 1.** Comparación entre infección latente e infección activa de la TB

Modificado de (Barrios-Payán J, Aguilar LD, Castañón M, 2016).

	<b>INFECCIÓN LATENTE</b>	<b>INFECCIÓN ACTIVA</b>
<b>PREVALENCIA MUNDIAL</b>	200 millones de personas	206x10 <sup>5</sup> de nuevos casos/año
<b>EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD</b>	Después de la infección primaria	2-4 semanas después de la exposición a MTB
<b>DIAGNOSTICO</b>	Tuberculina, radiografía de tórax	BAAR, cultivo, geneXpert, radiografía de tórax
<b>CUADRO CLÍNICO</b>	Asintomática No infecciosa	Tos crónica, expectoración hemoptoica, pérdida de peso, altamente infecciosa
<b>RESPUESTA INMUNE</b>	Predominio de respuesta Th1, alta producción de TNF- $\alpha$ e iNOS	Disminución de la producción de INF- $\gamma$ , incremento en la producción de IL-4, IL-10, TGF- $\beta$

**Cuadro 2.** Distribución de los casos de TB por municipios del estado de Sinaloa.

JURISDICCION	TUBERCULOSIS RESPIRATORIA			CIE-10: (A15-A16)		2022 AL 2023	
	MUNICIPIO	CIERRE		ACUMULADO HASTA SEMANA 13			
		2022		2022		2023	
		CASOS	TASA*	CASOS	TASA*	CASOS	TASA*
J-1	AHOME	195	40.1	54	11.1	51	10.4
	CHOIX	4	10.8	2	5.4	0	0.0
	EL FUERTE	10	9.1	3	2.7	3	2.7
J-2	GUASAVE	99	30.1	17	5.2	33	10.0
	SINALOA	52	52.5	4	4.0	3	3.0
J-3	ANGOSTURA	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	MOCORITO	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	S. ALVARADO	23	25.5	2	2.2	6	6.6
J-4	BADIRAGUATO	114	357.0	51	159.7	20	62.2
	CULIACAN	3524	346.5	722	71.0	1299	126.7
	NAVOLATO	1090	723.9	233	154.7	692	456.3
	COSALA	90	505.2	27	151.5	12	66.8
J-5	ELOTA	28	61.8	8	17.6	15	32.8
	SAN IGNACIO	2	8.4	2	8.4	0	0.0
	CONCORDIA	5	15.5	2	6.2	1	3.1
	MAZATLAN	228	44.2	42	8.1	57	11.0
J-6	ESCUINAPA	47	74.5	7	11.1	16	25.2
	ROSARIO	13	23.5	4	7.2	8	14.4
	<b>TOTAL</b>	<b>5524</b>	<b>172.3</b>	<b>1180</b>	<b>36.8</b>	<b>2216</b>	<b>68.6</b>

Tomado de SINAVE/dge/plataforma de TB. Tasa por 100,000 habitantes, semana epidemiológica No.-13 correspondiente del 26/Marzo/2023 al 1/Abril/2023.

#### **4.4. Diagnóstico de la tuberculosis**

El diagnóstico clínico de la TBP, como se muestra en la figura 2, comienza con una evaluación clínica (Caminero Luna, 2016). Ante la sospecha de la enfermedad, se realiza un estudio integral y se busca de manera específica la presencia de la bacteria *MTB* (Bonilla Poma *et al.*, 2021).

La prueba más crucial para el diagnóstico es el examen de esputo en busca de Bacilos Ácido-Alcohol Resistentes (BAAR), especialmente en pacientes en los que se sospecha TBP (Fisiopatología y Diagnóstico de La Tuberculosis., 2022).

Este enfoque se complementa con radiografías de tórax para evaluar la extensión del daño causado por la enfermedad, sin embargo, el método de laboratorio más efectivo para confirmar un nuevo caso es el cultivo de micobacterias (Am, 2021; Peña M. *et al.*, 2014).

##### **4.5.1. Prueba de tuberculina**

La Prueba de Tuberculina, conocida también como PPD (Derivado Proteico Purificado), se basa en un precipitado obtenido del medio de cultivo sintético de *MTB* que ha sido inactivado por calor previamente y posteriormente eliminado mediante filtración (Cordova, 2013). El principal uso de esta técnica es detectar la presencia del bacilo de la TB, esta prueba resulta de suma importancia en investigaciones epidemiológicas para estimar la prevalencia de la infección de TB en la población (Cordova, 2013).

#### **4.5.2. Radiografía de tórax**

La radiografía de tórax en proyección anteroposterior se emplea para identificar irregularidades en la región torácica (Félix-Ponce *et al.*, 2019). Las lesiones pueden manifestarse en cualquier zona de los pulmones y variar en tamaño, forma, densidad y presencia de cavidades (Benítez, 2019). Aunque estas anomalías podrían sugerir la presencia de TB, para establecer un diagnóstico definitivo estos factores no son suficientes (Benítez, 2019).

No obstante, la radiografía de tórax puede ser una herramienta útil para descartar la posibilidad de TBP en individuos que hayan tenido una reacción positiva a la prueba cutánea de la tuberculina o al análisis sanguíneo para la detección de la TB, y que no presenten síntomas de la enfermedad (Benítez, 2019).

#### **4.5.3. Estudio bacteriológico**

El diagnóstico de confirmación de la TBP se realiza con la detección del bacilo tuberculoso mediante la baciloscopia y el cultivo bacteriológico en muestras de expectoración (Peña M. *et al.*, 2014).

##### **4.5.3.1. Baciloscopia**

La baciloscopia es el método diagnóstico más utilizado en pacientes con TBP, ya que tiene un enfoque económico, sencillo, rápido y preciso (Sequeira & Barrera, 2018). Para llevar a cabo esta técnica se recomienda recopilar tres muestras por cada caso sospechoso de tuberculosis de acuerdo con las siguientes indicaciones:

1. La primera muestra debe obtenerse durante el primer encuentro en la instalación de salud, realizado por personal médico (Sequeira & Barrera, 2018).

2. La segunda muestra debe recogerse por la mañana del día hábil siguiente, y debe ser depositada en el frasco proporcionado por el personal médico. Posteriormente, se debe entregar a la instalación de salud lo antes posible (Sequeira & Barrera, 2018).
3. La tercera muestra es opcional y se puede recolectar al mismo tiempo que se entrega la segunda muestra (Sequeira & Barrera, 2018).

La baciloscopia es el método tradicional más usado debido a su relativa simplicidad, coste económico y disponibilidad; no obstante, presenta una sensibilidad limitada (40-60%) y no es capaz de identificar la TB-FR (Sequeira & Barrera, 2018).

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 006-SSA2-2013, que regula el control y la prevención de la TB, se establece que la baciloscopia podría emplearse como una técnica diagnóstica para identificar la farmacorresistencia de MTB en situaciones donde, al cuarto mes de tratamiento, la baciloscopia sea positiva y esto sea confirmado por cultivo (PC & SPPS, 2013).

#### 4.5.3.2. Cultivo bacteriológico

El cultivo bacteriológico es una técnica más sensible que la baciloscopia en términos de diagnóstico, dado que tiene la capacidad de detectar 10 bacterias por mililitro de muestra concentrada (Bonilla Poma *et al.*, 2021). Además, asegurar la negativización de los cultivos es esencial para rastrear la enfermedad y evaluar la eficacia del tratamiento (Bonilla Poma *et al.*, 2021).

Llevar a cabo el cultivo es fundamental para aislar la bacteria, lo que posibilitaría, en caso necesario, realizar estudios de resistencia a medicamentos y/o análisis de tipificación genética (Bonilla Poma *et al.*, 2021).

#### **4.6. Tratamiento farmacológico para *Mycobacterium tuberculosis***

La TB puede ser tratada mediante la administración de una combinación de medicamentos (antibióticos) de primera y segunda línea durante un período de 6 a 9 meses (Bonilla Poma *et al.*, 2021). En la actualidad, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado 10 medicamentos para el tratamiento de la TB (CDC, 2022).

El propósito del tratamiento de la TB, sin importar su ubicación o gravedad, es eliminar todos los bacilos presentes en el cuerpo enfermo, logrando así la curación de la enfermedad (IMSS, 2021).

El riesgo principal del tratamiento, tanto a nivel individual como comunitario, es generar una farmacorresistencia adquirida a los medicamentos que se están suministrando (IMSS, 2021). Para evitarlo, es fundamental considerar dos principios básicos en la terapia farmacológica antituberculosa: la administración simultánea de múltiples medicamentos y la duración adecuada del tratamiento (IMSS, 2018).

Los medicamentos antituberculosos se dividen en 2 categorías según su eficacia, potencia, toxicidad y tolerancia (Bonilla Poma *et al.*, 2021). El primer grupo comprende los llamados antibióticos de primera línea o primera generación, utilizados para el tratamiento inicial de la TB, el segundo grupo está conformado por los fármacos de reserva o segunda línea, son empleados para tratar las formas de TB



farmacorresistentes a los anteriores o como opciones alternativas en situaciones clínicas específicas (Lange *et al.*, 2019).

Los fármacos de primera línea antituberculosos son la rifampicina, la isoniazida, la pirazinamida, el etambutol y la estreptomina, los cuales se utilizan en la primera fase del tratamiento antituberculoso (Lange *et al.*, 2019). Los fármacos de segunda línea antituberculosos, también son conocidos como de apoyo o de soporte, incluyen protionamida, cicloserina, capreomicina, clofazimina y rifamicina (Lange *et al.*, 2019; Nahid *et al.*, 2016).

#### **4.7. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis***

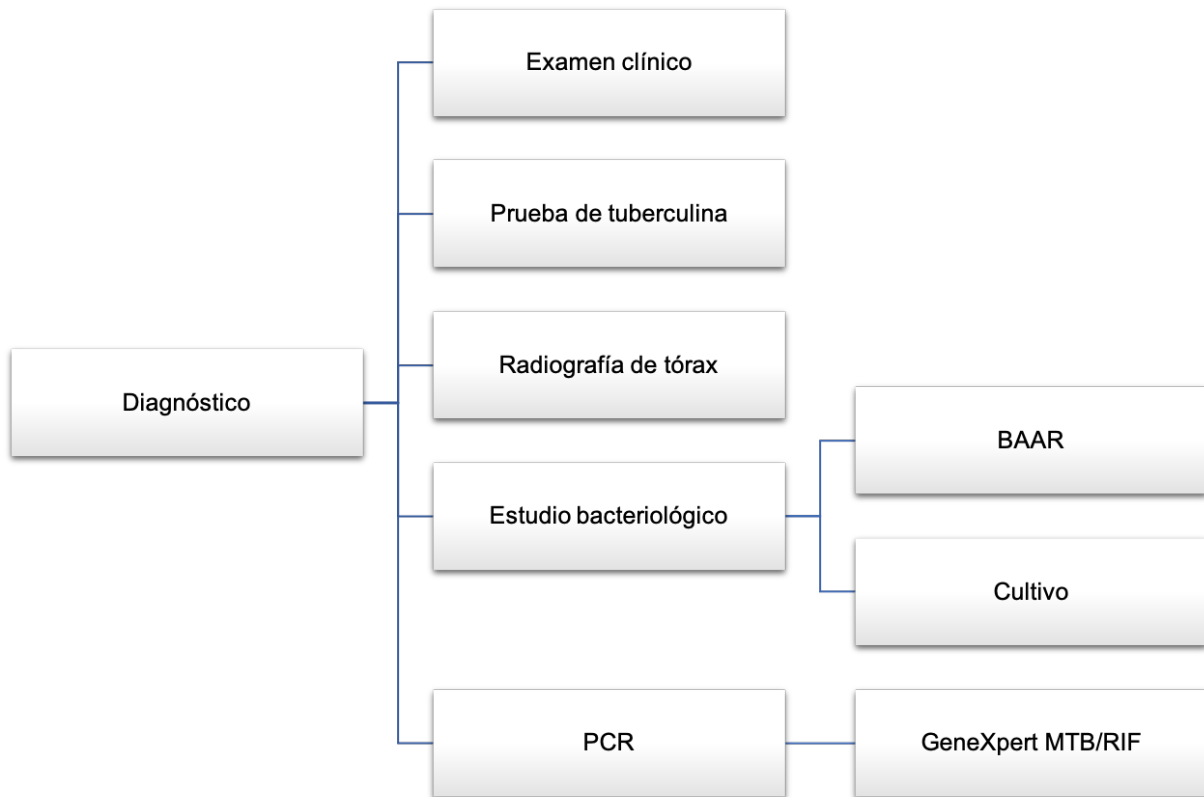
La resistencia a los medicamentos antituberculosos, también conocida como farmacorresistencia, es el resultado de un proceso adaptativo-evolutivo de *MTB*, esta situación ha complicado considerablemente a las iniciativas de prevención, control y tratamiento de la TB, convirtiéndose en una amenaza global para la salud pública (Gómez-Tangarife *et al.*, 2018).

Las cepas farmacorresistentes (TB-FR) y multirresistente (TB-XFR) son aquellos bacilos que presentan farmacorresistencia a los medicamentos antituberculosos más potentes (isoniazida y rifampicina y una cepa con resistencia demostrada a por lo menos: isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y una droga parenteral de segunda línea, respectivamente, lo que representa una mayor dificultad para curar la TB (Fernández-Llamazares & López-Briz, 2020; Gómez-Tangarife *et al.*, 2018).

La TB-FR y la TB-XFR son dos variantes de la TB que no presentan un efecto farmacológico positivo a los tratamientos establecidos como predeterminados de seis meses con medicamentos antituberculosos de primera línea (Félix-Ponce *et al.*, 2019).

Los tratamientos para la TB-FR y la TB-XFR son considerablemente más prolongados que para la TB sensible a fármacos (durando dos años o más) y requieren el uso de medicamentos más tóxicos, con más efectos secundarios y reacciones adversas, además de ser más costosos (Ambrosio Meza & Thériault, 2018).

En lo que respecta a la TB con resistencia a fármacos, se ha registrado un promedio de 250 casos por año entre 2010 y 2018 (con un 86% iniciando tratamiento), utilizando esquemas específicos de medicamentos antituberculosos de segunda línea (Gómez-Tangarife *et al.*, 2018). En este grupo, se logra una conversión bacteriológica del 79% a los seis meses de comenzar el tratamiento, con un éxito terapéutico del 71% (Salud, 2019).



**Figura 3. Clasificación del diagnóstico de TB pulmonar.** Se muestran los diferentes métodos diagnósticos para la enfermedad de TB pulmonar. Información tomada de (Benítez, 2019; Bonilla Poma *et al.*, 2021; Sequeira & Barrera, 2018).

#### **4.7.1. Determinación de la farmacorresistencia contra *Mycobacterium TB***

La farmacorresistencia de *MTB* surge a partir de mutaciones cromosómicas aleatorias (Janardhanan *et al.*, 2020). Por lo general, la farmacorresistencia por medicamentos antituberculosos individuales no está relacionados entre sí, lo que disminuye en gran medida la probabilidad de que se generen cepas farmacorresistentes a más de un fármaco de manera espontánea (Janardhanan *et al.*, 2020).

La farmacorresistencia de *MTB* puede clasificarse como primaria o secundaria, esta última también conocida como adquirida (Gómez-Tangarife *et al.*, 2018). La farmacorresistencia primaria se refiere aquellas cepas aisladas en pacientes que nunca antes han recibido un tratamiento antituberculoso previo (Koch & Mizrahi, 2018).

La farmacorresistencia secundaria o adquirida ocurre debido a un manejo farmacológico incorrecto, como el uso de un esquema terapéutico inicial equivocado, la administración inapropiada de tratamiento para infección tuberculosa (quimioprofilaxis) sin descartar TB activa, o el incumplimiento del tratamiento (Gómez-Tangarife *et al.*, 2018; Koch & Mizrahi, 2018; TB Resistente a Fármacos, 2020.).

##### **4.7.1.1 Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos**

###### **4.7.1.1.1. GeneXpert MTB/RIF**

El método GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EE.UU.) es una prueba completamente automatizada que engloba el procesamiento del esputo, la extracción y la amplificación del ADN, lo que conlleva a la detección de *MTB* y resistencia a la rifampicina (Cepheid., 2020).

Este sistema, se encuentra contenido en un cartucho, el cual, identifica las mutaciones comunes en el gen *rpoB* en muestras de esputo, ya sea con baciloscopia positiva o negativa, proporcionando resultados en 90 minutos (Cepheid., 2020). La prueba GeneXpert MTB/RIF ha reducido de manera significativa el tiempo que los pacientes requieren para obtener un diagnóstico preciso de tuberculosis y resistencia a la rifampicina (Sánchez-Cabral *et al.*, 2020).

#### 4.7.1.1.2. Pruebas moleculares con sondas en línea

Las pruebas moleculares con sondas en línea son una estrategia genotípica para evaluar la sensibilidad a los medicamentos, utilizadas para detectar la presencia de MTB y las mutaciones más frecuentes que causan resistencia a los fármacos antituberculosos (Salud, 2019). Estas pruebas resultan valiosas en situaciones de vigilancia al analizar muestras de esputo con resultados de baciloscopia positiva (Salud, 2019).

Sin embargo, las pruebas moleculares con sondas en línea tienden a ser menos sensibles en la detección de resistencia a la isoniazida, lo que podría llevar a una subestimación del grado de dicha resistencia (Salud, 2019).

#### **4.7.2. Genes asociados al desarrollo de farmacorresistencia por *Mycobacterium tuberculosis***

La rifampicina ha sido utilizada en el tratamiento de la TB desde inicios de los años 70 (Bonilla Poma *et al.*, 2021). Este medicamento se une a la ARN polimerasa e interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos durante el proceso de replicación (Alifano *et al.*, 2015). La farmacorresistencia a rifampicina está relacionada con mutaciones

específicas en una región de 81 pb del gen *rpoβ*, el cual codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa (Alifano *et al.*, 2015; Bonilla Poma *et al.*, 2021). En aproximadamente el 97% de las cepas de *MTB* farmacorresistentes a la rifampicina se han identificado mutaciones en este gen (Alifano *et al.*, 2015).

#### **4.7.3. Impacto de la adherencia terapéutica al desarrollo de farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis***

El tratamiento antituberculoso constituye la estrategia más eficaz para detener la propagación de la TB (Sarfo *et al.*, 2016) . Después de dos semanas de iniciar el tratamiento, la sintomatología de la TB desaparece y muchas personas dejan de tomar sus medicamentos, influenciadas por la larga duración del tratamiento, la posibilidad de efectos secundarios son factores que desempeñan un papel significativo y decisivo en la adhesión del tratamiento (Sarfo *et al.*, 2016).

#### **4.8. Antecedentes**

De acuerdo al Reporte Mundial de TB, en Latinoamérica, los países con mayor incidencia de TB son Brasil, Perú, México, Haití y Colombia (Global TB Report 2021, 2021).

Tradicionalmente, para la detección de TB se usan pruebas fenotípicas como la baciloscopia y el cultivo, sin embargo, la tecnología molecular del GeneXpert revolucionó el diagnóstico de la TB hacia una atención al paciente más rápida, sensible y clínicamente relevante (Tamirat *et al.*, 2022). Además, la OMS recomendó que el uso de la técnica GeneXpert MTB/RIF debería de ser el método diagnóstico principal para las personas con sospecha a TB, así como para aquellas personas que presenten

factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (*Directrices Unificadas de La OMS Sobre La Tuberculosis, 2020*).

Zazueta-Beltran y col., en 2009 realizaron un análisis retrospectivo en México, donde observaron que todos los estados presentaron TB-FR arriba del 17% de los casos de TB registrados en la plataforma SINAVE (Zazueta-Beltran *et al.*, 2009).

Un estudio realizado por Medina-Batalla y col., en 2019 en México, revisaron un total de 288 casos clínicos de los cuales 81 pacientes contaron con el resultado de la prueba GeneXpert para confirmar TB y TB-FR (Medina Batalla *et al.*, 2019). Los autores concluyen que en nuestro país es fundamental aumentar la utilización del GeneXpert® MTB/RIF, y que este enfoque diagnóstico debe reemplazar de manera gradual a la baciloscopia en los nuevos casos, especialmente en regiones con una elevada concentración de casos de resistencia a medicamentos (Medina Batalla *et al.*, 2019).

## V. JUSTIFICACIÓN

La OMS declaró a la TB como una enfermedad infecciosa que constituye un problema de salud pública, debido a la alta tasa de mortalidad que esta representa (1.5 millones, datos 2020). La TB a nivel mundial es la 13va. causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera, la cual fue recientemente superada por la pandemia de la COVID-19. Datos recientes sugieren que un 78% de las personas con VIH tiene TB activa y que, el 25% de las personas con DM2 pueden sufrir de TB. Adicionalmente, el tratamiento y control de la TB en estos pacientes, puede ser complicado debido a la farmacorresistencia al tratamiento, lo cual representa un problema mundial para la salud pública. Las cepas de TB-FR presentan farmacorresistencia a los medicamentos antituberculosos más potentes (isoniazida y rifampicina), lo que significa una dificultad para curar a este tipo de pacientes. La coinfección de TB y VIH, así como la comorbilidad con DM2, afecta principalmente a la población económicamente activa agravando el impacto sobre el sistema de salud. En este sentido, considerando el alto porcentaje de riesgo de la TB en pacientes inmunodeficientes, específicamente con VIH o DM2, es importante conocer la prevalencia de la farmacorresistencia en estas poblaciones afectadas por la enfermedad. Por lo tanto, estudiar los datos provenientes de la plataforma de SINAVE para TB, en el estado de Sinaloa, nos ayudará a estimar la prevalencia de la farmacorresistencia en *MTB* en pacientes con VIH y DM2, y de manera subsecuente, crear acciones específicas para una mejora en la prevención, monitoreo, diagnóstico, control y tratamiento de estos pacientes.



## VI. HIPÓTESIS

La prevalencia de farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis* es mayor en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## **VII.OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo general**

Estimar la prevalencia de *MTB* farmacorresistente en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana o diabetes mellitus tipo 2, a partir del análisis retrospectivo de los datos obtenidos de la plataforma SINAVE/PUI-TB, en población del estado de Sinaloa, durante el periodo 2019-2021.

### **7.2. Objetivos específicos**

7.2.1. Objetivo 1. Calcular la frecuencia del uso de la técnica GeneXpert, a partir de los datos registrados en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

7.2.2. Objetivo 2. Estimar la prevalencia de *MTB* en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba de GeneXpert registrada en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

7.2.3. Objetivo 3. Estimar la prevalencia de *MTB* farmacorresistente, en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba de GeneXpert registrada en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

7.2.4. Objetivo 4. Encontrar la asociación entre padecer VIH o DM2 y la presencia de TB-FR a partir de los datos de la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

7.2.5. Objetivo 5. Analizar las características sociodemográficas de los pacientes con TB-FR y VIH o DM2, a partir los datos de la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

## **VIII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **8.1. Tipo de estudio**

La presente investigación es un estudio retrospectivo y de corte transversal.

### **8.2. Grupo de estudio**

El presente estudio fue realizado mediante los datos clínicos de pacientes registrados en la plataforma del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la plataforma única de información de TB (SINAVE/PUI-TB), en el periodo de enero de 2019 a diciembre de 2021 en el estado de Sinaloa. En la figura 4 se describe el diagrama de flujo para la selección y asignación de la muestra (casos clínicos).

#### **8.2.1. Fuente de datos**

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) es un sistema que concentra los datos de todo el país y de todas las instituciones dentro del Sistema Nacional de Salud (SINAVE, 2023). Este sistema plantea un conjunto de estrategias epidemiológicas que contribuyen a la recopilación de información epidemiológica de importancia para la salud pública (SINAVE,2023).

La finalidad de la información generada por el SINAVE es recopilar de manera organizada y exhaustiva todos los datos que reflejen las enfermedades de la población en general, sus causas, información sociodemográfica, resultados de análisis de laboratorio, ubicación geográfica, tratamientos farmacológicos previos o actuales, entre otros aspectos (SINAVE, 2020).

### **8.3. Lugar de trabajo**

El presente estudio se realizó en el estado de Sinaloa, México, en colaboración con el Laboratorio de Investigación en Farmacia, Farmacobiología y Toxicobiología (LIFFT), el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS) de la Universidad Autónoma de Sinaloa y en el Laboratorio Estatal de Salud Pública del estado de Sinaloa perteneciente a la SSA.

### **8.4. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión y de exclusión fueron fijados dentro de los datos clínicos que alimentan la plataforma SINAVE/PUI-TB.

- a) Género femenino o masculino.
- b) Ser diagnosticado en el estado de Sinaloa en el periodo 2019-2021.
- c) Edad de 18-85 años.
- d) Diagnóstico positivo para *Mycobacterium tuberculosis* mediante la técnica GeneXpert.
- e) Presentar la comorbilidad de VIH o DM2.

### **8.5. Metodología**

Objetivo 1. Calcular la frecuencia del uso de la técnica GeneXpert, a partir de los datos registrados en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

La prueba GeneXpert es una técnica que emplea una plataforma automatizada de PCR en tiempo real, integrada y semicuantitativa, y se basa en la plataforma

GeneXpert de Cepheid (Cepheid., 2020.). Esta prueba detecta el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MINSAL, 2017).

A continuación, se describe el proceso molecular del GeneXpert:

Las muestras requeridas son muestras de expectoración, se requiere al menos 1 mL de muestra, el proceso se inicia mezclando 1 volumen de muestra con 2 volúmenes del reactivo (buffer fosfatos) (MANUAL OPERATIVO Implementación Del GeneXpert MTB/ RIF En El Programa de Tuberculosis, 2017). Posteriormente se agita vigorosamente e incuba durante 5 min a una temperatura de 25°C, el proceso anterior se repete nuevamente hasta completar 15 minutos de incubación(MANUAL OPERATIVO Implementación Del GeneXpert MTB/ RIF En El Programa de Tuberculosis, 2017). Posteriormente se coloca la muestra tratada en el cartucho del equipo (mínimo 3.0 mL de muestra tratada), utilizando la pipeta que se incluye en el equipo verificando el aforo de esta (MANUAL OPERATIVO Implementación Del GeneXpert MTB/ RIF En El Programa de Tuberculosis, 2017).

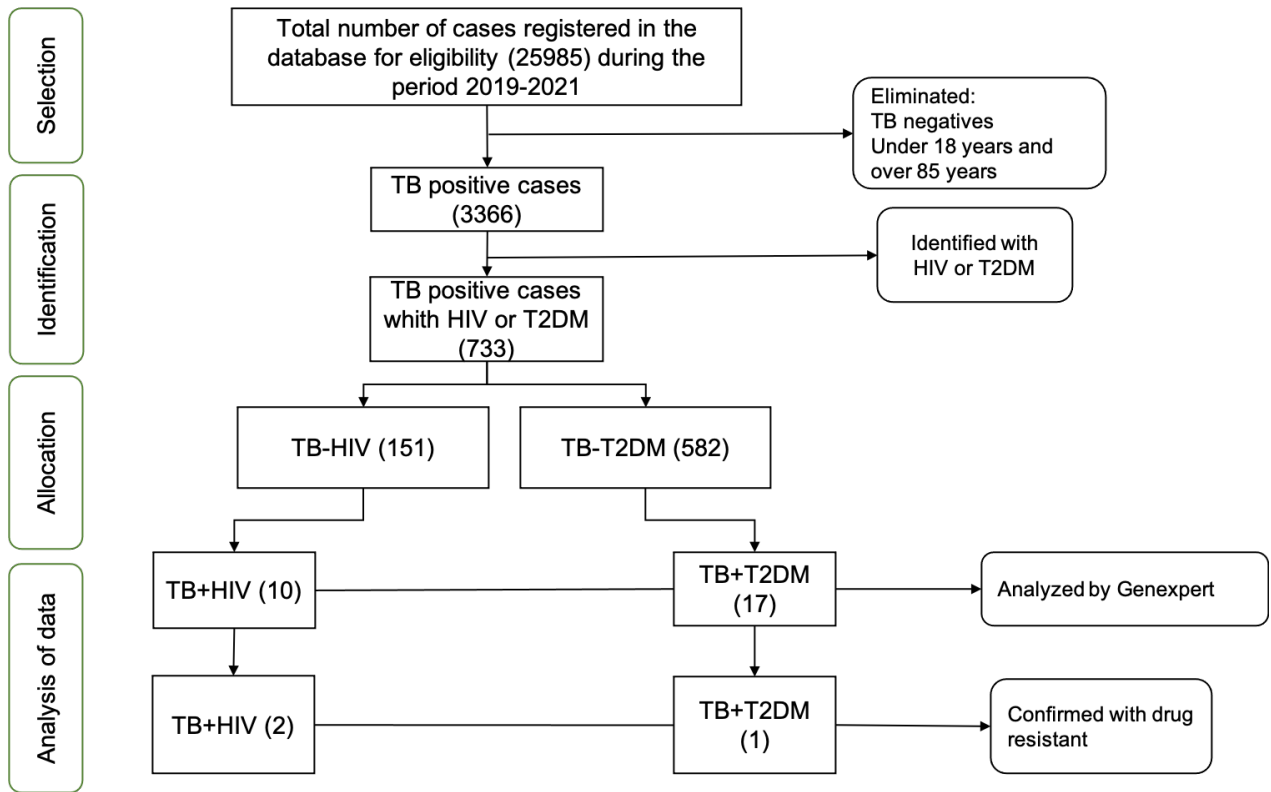
El GeneXpert es un sistema cerrado que utiliza cartuchos desechables de un solo uso, los cuales son independientes para llevar a cabo el proceso de la prueba (Cepheid., 2020). Dentro del cartucho, se realiza la PCR en tiempo real y ocurre la amplificación en tiempo real del objetivo, es decir, de diferentes segmentos de la región RDR del gen *rpoβ* (Cepheid., 2020).

El sistema óptico del equipo detecta la luminiscencia y el software interpreta el resultado (Cepheid., 2020). Cuando todas las sondas reconocen su objetivo en la secuencia de la RDR, esto indica la presencia de MTB y la ausencia de resistencia a la rifampicina (sin zonas mutadas en el gen) (Cepheid., 2020).

Se analizaron los datos clínicos de muestras de TB que fueron positivas al diagnóstico a *MTB* y que fueron confirmados mediante la técnica de GeneXpert y baciloscopia.

Para determinar la frecuencia de casos clínicos positivos de TB confirmados por GeneXpert o baciloscopia se utilizó la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\text{número de eventos con la técnica}}{\text{eventos totales}} \times 100\%$$



**Figura 4. Diagrama de flujo de selección de casos clínicos.** Para la selección de datos se partió de un total de 25985 casos clínicos, de los cuales se identificaron 733 casos con TB-VIH o TB-DM2, posteriormente se asignaron en los grupos de estudio de TB-VIH o TB-DM2 para su posterior análisis.

Objetivo 2. Estimar la prevalencia de *MTB* en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba de GeneXpert registrada en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

Se procesaron los datos clínicos de las muestras de TB que fueron positivas al diagnóstico por medio de la prueba geneXpert MTB/RIF Dx System versión 4.7, para corroborar si fueron positivas a *MTB*.

Para determinar la frecuencia de casos clínicos positivos de tuberculosis, fue esencial registrar el número anual de casos en la población bajo evaluación. Utilizando estos datos, se calculó el numerador anual, que se dividió por la población en riesgo correspondiente al año de estudio, utilizando la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\text{número de eventos con la enfermedad}}{\text{eventos con la técnica evaluada}} \times 100\%$$

Objetivo 3. Estimar la prevalencia de *MTB* farmacorresistente, en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba de GeneXpert registrada en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

Se analizaron los datos clínicos de las muestras de TB que fueron positivas al diagnóstico por medio de la prueba GeneXpert MTB/RIF Dx System versión 4.7.

A continuación, se describe el proceso molecular del GeneXpert, para corroborar que las muestras sean positivas a *MTB*:

Las muestras requeridas son muestras de expectoración, se requiere al menos 1 mL de muestra, el proceso se inicia mezclando 1 volumen de muestra con 2 volúmenes del reactivo (buffer fosfatos). Posteriormente se agita vigorosamente e incuba durante 5 min a una temperatura de 25°C, el proceso anterior se repete nuevamente hasta



completar 15 minutos de incubación. Posteriormente se coloca la muestra tratada en el cartucho del equipo (mínimo 3.0 mL de muestra tratada), utilizando la pipeta que se incluye en el equipo verificando el aforo de esta.

El GeneXpert es un sistema cerrado que utiliza cartuchos desechables de un solo uso, los cuales son independientes para llevar a cabo el proceso de la prueba (Cepheid., 2020). Dentro del cartucho, se realiza la PCR en tiempo real y ocurre la amplificación en tiempo real del objetivo, es decir, de diferentes segmentos de la región RDR del gen *rpoβ* (Cepheid., 2020).

En el caso de que haya una mutación presente, algunas sondas no se enlazarán con su objetivo, mientras que otras sí lo harán (Shapiro *et al.*, 2021). Esta circunstancia indica que el *MTB* está presente en la muestra y que presenta una resistencia genética a la rifampicina, en último término, si ninguna de las sondas se conecta con su objetivo, esto señala que no se han detectado bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (Shapiro *et al.*, 2021).

Para estimar la prevalencia de TB/VIH se utilizó la siguiente información:

$$P = \frac{\text{número de eventos con la enfermedad}}{\text{eventos totales con la técnica evaluada}} \times 100\%$$

Para estimar la prevalencia de TB/DM2 se utilizó la siguiente información:

$$P = \frac{\text{número de eventos con la enfermedad}}{\text{eventos totales con la técnica evaluada}} \times 100\%$$

Objetivo 4. Encontrar la asociación entre padecer VIH o DM2 y la presencia de *MTB* farmacorresistente, por medio del Odds Ratio de la prevalencia a partir de los datos de la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

Para obtener la prevalencia de la farmacorresistencia de TB-VIH se utilizará la siguiente información:

Pacientes con TBP			
Enfermedad	Presente	Ausente	Total
VIH (año x)	X (a)	X (b)	X (a+b)
DM2 (año x)	X (c)	X (d)	X (c+d)
total	X	X	

La prevalencia se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$RP = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Para calcular la prevalencia de la farmacorresistencia de TB-DM2 se utilizará la siguiente información:

Pacientes con TBP			
Enfermedad	Presente	Ausente	Total
DM2 (año x)	<b>X (a)</b>	<b>X (b)</b>	<b>X (a+b)</b>
VIH (año x)	<b>X (c)</b>	<b>X (d)</b>	<b>X (c+d)</b>
total	<b>X</b>	<b>X</b>	

La prevalencia se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$RP = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Y para cada una de las prevalencias se obtendrán la medida de asociación mediante la Odds ratio (razón de momios) de la prevalencia mediante la siguiente ecuación:

$$ORP = \frac{(a/b)}{(c/d)}$$

Objetivo 5. Analizar las características sociodemográficas de los pacientes con *MTB* farmacorresistente y VIH o DM2, a partir los datos de la plataforma SINAVE en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

Se registraron y agruparon las siguientes características de los pacientes registrados en los expedientes clínicos que lograron cumplir con todos los criterios de

inclusión para el presente estudio de investigación, las variables a evaluadas fueron las siguientes:

- a) Sexo (Cualitativa nominal)
- b) Edad (Cuantitativa discreta)
- c) Peso (Cuantitativa continua)
- d) IMC (Cuantitativa continua)
- e) Talla (Cuantitativa continua)
- f) Enfermedad diferente a VIH o DM2 (Cualitativa nominal)
- g) Localización de la enfermedad (Cualitativa nominal)
- h) Institución que brinda la atención (Cualitativa nominal)
- i) Forma de diagnóstico (Cualitativa nominal)
- j) Resultado de tratamiento (Cualitativa nominal)
- k) Tabaquismo (Cualitativa nominal)
- l) Alcoholismo (Cualitativa nominal)
- m) Drogadicción (Cualitativa nominal)

#### **8.6. Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron procesados mediante métodos descriptivos e inferenciales, el análisis descriptivo incluyó la distribución de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como medias/medianas, desviación estándar. Para variables cuantitativas. Se obtuvo la razón de momios para establecer asociación entre variables cualitativas, el análisis estadístico se realizó mediante la prueba Ji-cuadrada para establecer los niveles de significancia estadística. Un valor de  $P \leq 0.05$  se

consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se llevaron a cabo usando el software estadístico GraphPad Prism v.9.

### **8.7. Consideraciones éticas**

Para garantizar la custodia y confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas, no se permitió tomar fotografías de estas y en ningún momento se divulgó la información de los datos clínicos a personas ajenas al estudio.

Se utilizaron los datos demográficos relacionados con la salud de los pacientes con presunto diagnóstico de TB los cuales son recolectados de manera rutinaria en las unidades de salud y registrados en la plataforma SINAVE/PUI-TB; sin embargo, los pacientes contribuyeron de manera importante para que se lleve a cabo este protocolo de investigación; los pacientes no fueron involucrados directamente en el diseño, desarrollo, reporte y diseminación de planes de la presente investigación y no se tuvo ningún tipo de intervención con dichos pacientes.

El acceso a los datos de la plataforma y la descarga de los mismos se obtuvieron por medio de las autoridades y miembros del centro de salud, los nombres de los pacientes no se encuentran en la base de datos, esto para garantizar la confidencialidad de los pacientes.

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de ética y el comité de investigación del Hospital General de Culiacán, "Dr. Bernardo J. Gastélum" con el número de folio 00087, además este proyecto cuenta con el registro Internacional de Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado Normalizado (ISRCTN, por

sus siglas en inglés, International Standard Randomised Controlled Trial Number) (ISRCTN18957388).

## IX. RESULTADOS

### 9.1. Estimación de la frecuencia de uso de la técnica GeneXpert, a partir de los datos registrados en la plataforma SINAVE/PUI-TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.

Se encontró un total de 25,985 casos registrados en la plataforma SINAVE/PUI-TB, de los cuales fueron excluidos 22,619 casos que fueron negativos a TB, menores de 18 y mayores de 85 años, obteniendo un total de 3,366 casos detectados positivos a TB dentro del periodo evaluado (2019-2021). De estos casos fueron identificados 733 con VIH o DM2 y posteriormente, fueron asignados en el grupo de TB-VIH, o bien, TB-DM2, (151 al grupo TB-VIH y 582 al grupo TB-DM2) (figura 4), No obstante, el resto de los casos 103 TB-VIH y 239 TB-DM2, no indicaron el método de diagnóstico.

Para todos los métodos de diagnóstico, la prevalencia se estimó a partir del total de casos positivos registrados en la plataforma por año, para cada grupo (65, 30 y 56 [n=151] para VIH; 220, 152 y 210 [n=582] para DM2).

Se realizó un análisis sobre la frecuencia del uso del GeneXpert y la baciloscopia (cuadro 3) donde se obtuvo un porcentaje del uso de la técnica del GeneXpert del 1.3%, 2.6% y 5.2% respectivamente por año evaluado y un porcentaje de la frecuencia de uso de la baciloscopia del 46.1%, 54.2% y 67% respectivamente por año analizado.

### 9.2. Estimación de la prevalencia de *M. tuberculosis* en pacientes con VIH o DM2 a partir de la prueba GeneXpert

En orden con los objetivos de este trabajo, se filtraron los datos de los grupos de TB-VIH y TB-DM2 diagnosticados conforme el algoritmo, a través de la técnica de

GeneXpert. El análisis de datos mostró un total de 10 y 17 casos positivos, para TB-VIH y TB-DM2, respectivamente (figura 4). El análisis de la prevalencia anual de TB para el grupo de TB-VIH fue de 3%, 13.3% y 7.1%; mientras que, para el grupo de TB-DM2, fue de 0.9%, 3.9% y 4.2% (cuadro 4) durante el 2019, 2020 y 2021, respectivamente.

### **9.3. Estimación de la prevalencia de *M. tuberculosis* en pacientes con VIH o DM2, a partir de pruebas bacteriológicas**

Por otro lado, con el objetivo de identificar casos adicionales de casos de TB positiva que no hayan sido confirmados mediante GeneXpert, se realizó un análisis utilizando otras técnicas de diagnóstico como la baciloscopia y el cultivo bacteriano. Los resultados mostraron un total de 364 casos (cuadro 5), de los cuales, la prevalencia del binomio TB-VIH, estimada mediante baciloscopia, fue de 26.1%, 23.3% y 21.4%, mientras que, para el binomio TB-DM2 fue de 57.2%, 50.6% y 57.1% durante el 2019, 2020 y 2021, respectivamente. Para los casos confirmados mediante cultivo bacteriano, en el grupo TB-VIH se observó una prevalencia de 3%, 0% y 0% para el grupo de TB-VIH, comparado con la prevalencia del grupo TB-DM2 que fue de 0.4%, 0% y 0.9% en el grupo TB-DM2 en el 2019, 2020 y 2021, respectivamente.

### **9.4. Estimación de la prevalencia de *M. tuberculosis* farmacorresistente, en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba GeneXpert y otras técnicas diagnósticas**

En la identificación de casos con TB-FR se observó una disminución en los casos registrados con farmacorresistencia en los años 2019 y 2021, donde no se encontraron



ningún caso registrado de casos clínicos con farmacorresistencia mediante la técnica de GeneXpert.

En este sentido, solo en el año 2020 se encontraron casos de farmacorresistencia registrados y confirmados mediante la prueba GeneXpert (cuadro 6). A través del algoritmo de GeneXpert, fue posible identificar 1 caso de farmacorresistencia con en pacientes con TB y DM2, mientras que, se identificaron 2 casos farmacorresistentes en los pacientes con TB-VIH, registrando una prevalencia de 16.6% y 50%, respectivamente en el 2020.

**Cuadro 3.** Casos y frecuencias de uso de las técnicas de GeneXpert contra baciloscopia.

Técnicas	2019			2020			2021		
	Casos	Frecuencia (%)	No asignados	Casos	Frecuencia (%)	No asignados	Casos	Frecuencia (%)	No asignados
GeneXpert	16	1.3	44	25	2.6	19	67	5.2	40
Baciloscopia	533	46.1	92	513	54.2	69	670	67	79

**Cuadro 4.** Casos y prevalencia del binomio TB-VIH y TB-DM2 detectados por la prueba diagnóstica GeneXpert.

<b>GeneXpert</b>						
<b>Año</b>	<b>2019</b>		<b>2020</b>		<b>2021</b>	
<b>Grupos de estudio</b>	<b>Casos</b>	<b>Prevalencia (%)</b>	<b>Casos</b>	<b>Prevalencia (%)</b>	<b>Casos</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
TB-VIH	2	3	4	13.3	4	7.1
TB-DM2	2	0.9	6	3.9	9	4.2

**Cuadro 5.** Casos y prevalencias de los binomios TB-VIH y TB-DM2 confirmados por la técnica de baciloscopia y cultivo bacteriano.

Año	2019		2020		2021	
	Casos	Prevalencia (%)	Casos	Prevalencia (%)	Casos	Prevalencia (%)
Grupos de estudio						
<b>Baciloscopia</b>						
TB-VIH	17	26.1	7	23.3	12	21.4
TB-DM2	126	57.2	77	50.6	120	57.1
<b>Cultivo</b>						
TB-VIH	2	3	0	N/E	0	N/E
TB-DM2	1	0.4	0	N/E	2	0.9

N/E: No encontrado o no fue posible determinar ese valor

Dentro de la búsqueda intencionada de casos de TB-FR se encontraron casos que no fueron confirmados por GeneXpert, si no por baciloscopia (cuadro 7) en 2019 se reportaron 2 casos de TBFR-DM2, en 2020 se reportó 1 caso y en 2021 no se presentaron casos registrados.

En ambos años (2019 y 2020) los pacientes fueron clasificados como farmacorresistentes ya que en dos de los casos fueron pacientes con recaída y solo uno por reingreso al tratamiento.

#### **9.5. Asociación entre padecer VIH o DM2 y la presencia de *M. tuberculosis* farmacorresistente**

Se determinó la asociación entre padecer VIH o DM2, con la presencia de *MTB* farmacorresistente en el año 2020. De los casos registrados en este año (cuadro 6) se obtuvo el OR de cada grupo. El análisis de los datos sugiere que el riesgo de padecer TB farmacorresistente es 2 veces mayor en los pacientes con VIH que en los pacientes con DM2 (cuadro 8). Por último, la ausencia de datos de farmacorresistencia en el 2019 y 2021, no permitió establecer la correlación entre padecer VIH o DM2 con padecer TB-FR.

#### **9.6. Análisis de las características sociodemográficas de los pacientes con *M. tuberculosis* farmacorresistente y VIH o DM2**

Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes con TB-FR, que se presentaron en el año 2020 (cuadro 6), se observó que se reportaron 3 casos en total confirmados por la técnica GeneXpert, de los cuales 2 se presentaron en el

binomio TB-VIH y 1 en TB-DM2, mientras que en los años 2019 y 2021 no se reportaron casos confirmados por esta técnica.

La fármacorresistencia se presentó mayormente en población masculina (66%) en comparación con el género femenino (33%); mientras que, el promedio de edad de los pacientes con TB-VIH fármacorresistente fue de 36 años y en el caso de TB-DM2 la edad fue de 56 años, con un peso en promedio de 59 kg en el binomio TB-VIH y de 49 para TB-DM2. Todos los casos de fármacorresistencia se presentaron como TB pulmonar, los casos reportados de TB-VIH se encontraban en tratamiento y el caso de TB-DM2 se registró como fracaso.

Siguiendo con el análisis de los casos de fármacorresistencia, se observó que 3 casos 2 en 2019 y 1 en 2020 fueron confirmados mediante la técnica de basiloscofia y por la clasificación del resultado del tratamiento (cuadro 7).

Al momento del análisis de los casos clínicos con fármacorresistencia, incluyendo los casos detectados por GeneXpert (cuadro 6) o por fallo de tratamiento farmacológico (cuadro 7), 6 de los casos se encontraban en el estatus de tratamiento y uno presentaba estatus de fracaso, sugiriendo que el desenlace clínico de los casos fármacorresistentes en su mayoría fue exitoso.

Como análisis adicional se evaluaron las características sociodemográficas de los pacientes con el binomio TB-VIH o TB-DM2 (cuadro 10 y 11), donde se obtuvo un total de 739 casos clínicos.

El análisis de datos mostró que el binomio TB-DM2 es más frecuente que el binomio TB-VIH (587 vs 156 respectivamente). Posteriormente, dentro del binomio

TB-DM2, el género masculino fue el más afectado en comparación con el género femenino con un total de casos de 359 vs 237, respectivamente.

Los casos con el binomio TB-VIH tuvieron la misma tendencia, el género masculino presentó un mayor número de casos comparados con el sexo femenino (142 vs 10 respectivamente), los pesos registrados en el binomio TB-DM2 del sexo femenino fue mayor que el observado en TB-VIH, esta tendencia es similar entre los binomios del sexo masculino, presentando un mayor peso en el binomio TB-DM2.

En las variables cualitativas se observó que la localización de la enfermedad predominante es la pulmonar, en ambos binomios, siendo la SSA quien más reporta los casos de TB en conjunto con estas enfermedades, además se puede observar que la técnica más usada para confirmar la enfermedad de TB es la baciloscopia en estas personas con factor de riesgo.

**Cuadro 6.** Casos y prevalencia de TB farmacorresistente identificados por GeneXpert.

<b>GeneXpert</b>						
<b>Año</b>	<b>2019</b>		<b>2020</b>		<b>2021</b>	
Grupos de estudio	Casos	Prevalencia (%)	Casos	Prevalencia (%)	Casos	Prevalencia (%)
TBFR-VIH	0	N/E	2	50	0	N/E
TBFR-DM2	0	N/E	1	16.6	0	N/E

N/E: No encontrado o no fue posible determinar ese valor



**Cuadro 7.** Casos detectados de TB-FR por baciloscopia.

Año	<b>Baciloscopia</b>						
	2019			2020			2021
Grupos de estudio	Casos	Tratamiento	Número de baciloscopias	Casos	Tratamiento	Número de baciloscopias	Casos
TB-VIH	0	-	-	1	Recaída	2	0
TB-DM2							
	1	Reingreso	2	0	-	-	0
	1	Recaída	4	0	-	-	0

**Cuadro 8.** Asociación (Odds Ratios) entre padecer VIH o DM2 y TB farmacorresistente diagnosticadas mediante la técnica GeneXpert.

AÑO	GeneXpert					
	2019		2020		2021	
	OR	Casos	OR	Casos	OR	Casos
Grupo de estudio						
TBFR-VIH	N/A	0	2.0	2	N/A	0
TBFR-DM2	N/A	0	0.49	1	N/A	0

N/A: No aplica o no fue posible obtener ese valor. OR, Odds Ratio

**Cuadro 9.** Características sociodemográficas de casos clínicos con binomio TB-FR con VIH o DM2.

	2019 (n=0)		2020 (n=3)		2021 (n=0)	
	VIH (n=0)	DM2 (n=0)	VIH (n=2)	DM2 (n=1)	VIH (n=0)	DM2 (n=0)
<b>Sexo</b>						
Masculino	Ausente	Ausente	2 (100%)		Ausente	Ausente
Femenino	Ausente	Ausente	N/A	1 (100%)	Ausente	Ausente
<b>Edad (promedio)</b>	Ausente	Ausente	36	56 (100%)	Ausente	Ausente
<b>IMC (p)</b>	Ausente	Ausente	20.41	17.78	Ausente	
<b>Talla (p)</b>	Ausente	Ausente	170	166	Ausente	
<b>Peso (p)</b>	Ausente	Ausente	59	49 (100%)	Ausente	Ausente
<b>Otra cormobilidad</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>Localización</b>	Ausente	Ausente	Pulmonar (100%)	Pulmonar (100%)	Ausente	Ausente
<b>Institución que brinda la atención</b>	Ausente	Ausente	SSA (100%)	SSA (100%)	Ausente	Ausente
<b>Forma de diagnostico</b>	Ausente	Ausente	GeneXpert (100%)	GeneXpert (100%)	Ausente	Ausente
<b>Tabaquismo</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>Alcoholismo</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>Drogadicción</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>Resultado de tratamiento</b>	Ausente	Ausente	En tratamiento (100%)	Fracaso (100%)	Ausente	Ausente

SSA: secretaria de salud.(p): promedio

**Cuadro 10.** Características sociodemográficas cuantitativas de casos clínicos con binomio TB-VIH o TB-DM2 por sexo.

Año Grupo de estudio	2019				2020				2021			
	VIH	DS	DM2	DS	VIH	DS	DM2	DS	VIH	DS	DM2	DS
<b>Masculino</b>												
Casos	60		119		29		98		53		133	
Peso	60.96	17.70	67.65	11.87	60.39	11.15	70.20	16.47	62.17	11.25	69.96	19.81
Talla	166.10	20.56	162.55	34.70	169.17	7.00	164.21	27.23	170.09	7.15	166.81	17.75
IMC	22.26	8.76	24.41	3.55	18.93	1.33	24.05	11.59	21.50	3.66	24.16	5.34
Edad	37.22	12.04	52.00	13.10	35.03	8.26	51.58	14.07	39.79	12.37	50.52	15.45
<b>Femenino</b>												
Casos	5		101		1.00		54.00		4.00		82.00	
Peso	50.60	10.43	63.70	16.05	49.00	N/A	59.90	12.37	51.37	13.57	63.28	14.24
Talla	155.20	9.36	157.86	8.50	162.00	N/A	151.17	29.10	158.25	7.13	157.25	8.20
IMC	21.91	6.57	33.78	50.06	18.67	N/A	24.36	2.89	20.31	4.03	25.55	5.36
Edad	37.00	6.89	53.72	12.53	28.00	N/A	55.25	12.37	32.50	16.25	54.43	14.13

N/A: No aplica; DS: Desviación estandar

**Cuadro 11.** Características sociodemográficas cualitativas de los binomios TB-VIH y TB-DM2.

Año	2019 (n=285)		2020 (n=182)		2021 (n=272)	
	VIH (n=65)	DM2 (n=220)	VIH (n=30)	DM2 (n=152)	VIH (n=57)	DM2 (n=215)
Grupo de estudio						
Características						
Otra comorbilidad	Hepatitis C: 2 Hepatitis crónica: 1 HTA: 1	Anemia: 5 HTA: 33 Hipotiroidismo: 3 Otras: 10	Ausente	HTA: 26 Artritis reumatoide: 3 Otras: 3	Aspergilosis pulmonar: 1 Sarcoma de kaposi: 1	HTA: 29 Anemia: 2 EPOC: 3 Covid-19: 1
Localización	Pulmonar: 39 Ganglionar: 5 Intestinal: 2 Meningea: 4 Miliar: 12 Pleural: 2 Otras: 2	Pulmonar: 198 Ganglionar: 1 Meningea: 1 Miliar: 1 Pleural: 10 Otras: 12	Pulmonar: 24 Ganglionar: 2 Meningea: 1 Miliar: 3 Pleural: 1 Otras: 1	Pulmonar: 140 Ganglionar: 1 Intestinal: 3 Meningea: 2 Miliar: 2 Pleural: 5 Otras: 2	Pulmonar: 32 Ganglionar: 5 Intestinal: 5 Meningea: 5 Miliar: 6 Otras: 4	Pulmonar: 196 Ganglionar: 1 Intestinal: 1 Meningea: 2 Miliar: 6 Pleural: 5 Piel: 2 Ósea: 2
Institución que brinda la atención	IMSS: 26 ISSSTE: 3 SSA: 35 Otra: 1	IMSS: 104 ISSSTE: 21 SSA: 90 Otra: 5	IMSS: 8 ISSSTE: 2 SSA: 22	IMSS: 65 ISSSTE: 9 SSA: 75 Otra: 6	IMSS: 13 ISSSTE: 6 SSA: 37 Otra: 1	IMSS: 87 ISSSTE: 16 SSA: 109 Otra: 3
Forma de diagnóstico	BAAR: 17 Cultivo: 2 GeneXpert: 2 Vacías: 44	BAAR: 126 Cultivo: 1 GeneXpert: 2 Vacías: 91	BAAR: 7 GeneXpert: 5 Vacías: 20	BAAR: 78 GeneXpert: 6 Vacías: 71	BAAR: 12 GeneXpert: 4 Vacías: 41	BAAR: 123 Cultivo: 2 GeneXpert: 9 Vacías: 81
Tabaquismo	1	13	4	6	6	12
Alcoholismo	1	14	4	6	2	8
Drogadicción	6	4	2	4	5	9
Tratamiento	En TX: 56 Sin TX: 6 En traslado: 3	En TX: 184 Sin TX: 13 En traslado: 13	En TX: 25 Sin TX: 2 En traslado: 3	En TX: 126 En traslado: 3	En TX: 54 En traslado: 1	En TX: 185 Sin TX: 3 En traslado: 3

Concentrado de casos clínicos de hombres y mujeres HTA: Hipertensión Arterial.  
 IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social. ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. SSA: Secretaría de Salud. BAAR: Baciloscopia. TX: tratamiento. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## X. DISCUSIÓN

### **10.1. Estimación de la frecuencia de uso de la técnica GeneXpert, a partir de los datos registrados en la plataforma SINAVE/PUI TB en población sinaloense, durante el periodo 2019-2021.**

De acuerdo al Reporte Mundial de TB, en Latinoamérica, los países con mayor incidencia de TB son Brasil, Perú, México, Haití y Colombia (Global TB Report 2021, 2021). A pesar de los esfuerzos por controlar la TB, ésta continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial (Espinal *et al.*, 2001).

Tradicionalmente, para la detección de TB se usan pruebas fenotípicas como la baciloscopia y el cultivo, sin embargo, la tecnología molecular del GeneXpert revolucionó el diagnóstico de la TB hacia una atención al paciente más rápida, sensible y clínicamente relevante (Tamirat *et al.*, 2022). Además, la OMS recomendó que el uso de la técnica GeneXpert MTB/RIF debería de ser el método diagnóstico principal para las personas con sospecha a TB, así como para aquellas personas que presenten factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (OMS, 2021).

Los resultados de la frecuencia del uso indicaron un 1,3%, 2,6% y 5,2% para el uso de GeneXpert, en comparación con el 46,1%, 54,2% y 67% para baciloscopia en 2019, 2020 y 2021, respectivamente. Estos porcentajes se obtuvieron con base en el número total de casos de TB confirmados, incluidos los confirmados mediante GeneXpert, baciloscopia, y aquellos casos a los que no se les había asignado método de confirmación en la plataforma.

Debido a los porcentajes de frecuencia encontrados inferimos que en el uso del GeneXpert, existe una aplicación inadecuada de las directrices de TB de la OMS como diagnóstico inicial en pacientes con sospecha a TB (“WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis,” 2020).

Aunado a esto, la Norma Oficial Mexicana 006-SSA2-2013 para la prevención y control de la TB, recomienda el diagnóstico GeneXpert para todos los pacientes con fracaso del tratamiento primario y recaída, casos de TB con prueba de baciloscopia positiva después del segundo o tercer mes de tratamiento primario, pacientes con recaídas o reingresos por abandono del tratamiento y pacientes que tenían diagnóstico previo de VIH o DM no controlada (PC & SPPS, 2013).

A pesar de las recomendaciones y su alta sensibilidad (95%) y especificidad (98%) para detectar *MTB* y la mutación del gen *rpoB* (*Trademark, Patents and Copyright Statements*, 2020), el uso diagnóstico de TB GeneXpert es menor en comparación con la baciloscopia, en Sinaloa.

En 2019, una investigación realizada por Medina-Batalla y col., en México, revisaron un total de 288 casos clínicos de los cuales 81 pacientes contaron con el resultado de la prueba GeneXpert para confirmar TB y TB-FR (Medina Batalla *et al.*, 2019), los autores concluyeron que es preciso que en México se incremente el uso del GeneXpert MTB/RIF, y que esta técnica de diagnóstico debe ir sustituyendo de manera progresivamente a la baciloscopia en casos nuevos, especialmente, en regiones con alta concentración de casos con farmacoresistencia (Medina Batalla *et al.*, 2019).

## **10.2. Estimación de la prevalencia de *M. tuberculosis* en pacientes con VIH o DM2 a partir de la prueba GeneXpert y otras pruebas bacteriológicas**

El análisis de nuestros datos sugiere que en Sinaloa la prevalencia de TB-VIH o TB-DM2, confirmadas por la técnica GeneXpert, es baja comparada con los casos confirmados por la técnica BAAR (cuadro 4 y 5). Según el diagnóstico de GeneXpert, la prevalencia de TB fue mayor (3%, 13.3%, 7.1%) en la población VIH, en comparación con la población con DM2 en Sinaloa (0.9%, 3.9%, 4.2%). Por el contrario, cuando la detección de la TB se realizó mediante baciloscopia, la prevalencia fue mayor en pacientes con TB-T2DM (57,2%, 50,6%, 57,1%) en comparación con la población con TB-VIH (26,1%, 23,3%, 21,4%).

La estimación de la prevalencia de la TB depende de una amplia gama de variables, como el método de diagnóstico, las comorbilidades, la región y otros factores (Gebretsadik *et al.*, 2020). La CENAPRECE reporta que el 67% de las personas con TB, presentan una enfermedad asociada, o también llamada factores de comorbilidad, dentro de estos factores se encuentran el VIH y DM2 (SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA MÉXICO 2021).

Una revisión sistemática y un metanálisis indican que la prevalencia general de TB-VIH en Irán fue del 14% (Pourakbari *et al.*, 2019), mientras que el uso del ensayo GeneXpert en pacientes con VIH del Hospital del Distrito de Ataye, en Etiopía, mostró una prevalencia de TB del 7,89% (Gebretsadik *et al.*, 2020).

Además, en un estudio transversal realizado en una clínica para diabéticos en Tanzania, la prevalencia de TB en pacientes diabéticos fue diferente cuando se aplicaron dos métodos de diagnóstico a la misma población (Makuka *et al.*, 2022). Los



resultados sugirieron que GeneXpert (prevalencia del 54,5%) es un método de diagnóstico de tuberculosis potente en comparación con otros métodos clínicos (prevalencia del 45,5%) (Makuka *et al.*, 2022). No obstante, se estima que alrededor del 15% de los casos de tuberculosis en todo el mundo pueden atribuirse a la DM2 (Kansal *et al.*, 2021).

Un estudio reportado por Workneh y col., en 2017, realizaron un estudio retrospectivo en México, donde reportan que hubo un aumento del 82.64% del Binomio TB-DM2 durante el periodo de 2000-2012 (Workneh *et al.*, 2017).

De manera similar a lo que ocurre en otros países, el desafío del VIH/SIDA, la DM y la farmacorresistencia a los medicamentos antituberculosos ha empeorado la situación de la TB en México (PC & SPPS, 2013). Esto se debe en gran medida a la falta de adherencia por parte de los pacientes, así como a la deficiencia en el seguimiento y control de los programas de salud, estos factores contribuyen a la proliferación de cepas farmacorresistentes a los tratamientos convencionales (PC & SPPS, 2013).

El objetivo del programa de TB en México es disminuir la propagación de la enfermedad a través de diversas estrategias (Secretaría de Salud, 2011). Para lograrlo, es necesario establecer criterios uniformes para el manejo de la tuberculosis en todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud (Prevencion *et al.*, 2013).

Como se mencionó anteriormente, el cambio en la prevalencia de la TB depende de la región, las Américas reportaron una prevalencia del 19,32%, en comparación con las regiones de Europa, Sudeste Asiático, Pacífico Occidental, Mediterráneo Oriental

y África con 17,31%, 14,62%, 13,59%, 9,61% y 9,30%, respectivamente (Li *et al.*, 2021).

### **10.3. Estimación de la prevalencia de *M. tuberculosis* farmacorresistente, en pacientes con VIH o DM2, a partir de la prueba GeneXpert y otras técnicas diagnósticas**

En relación a la prevalencia de farmacorresistencia, en nuestro estudio, la prevalencia encontrada por GeneXpert, para los binomios TB-DM2 y TB-VIH farmacorresistentes, fue de 16.6% y 50%, respectivamente. Sin embargo, sólo fue detectada en el 2020. Además de esto, se identificaron más casos de TB-FR mediante otras técnicas, se identificaron 1 caso de TB-VIH y 2 casos de TB-DM2 en 2020 y 2019.

En cuanto a las variaciones de prevalencia encontradas en el presente estudio, estas diferencias podrían atribuirse al número limitado de casos documentados durante el período de estudio (2019-2021), así como a las variaciones inherentes a cada población y la falta de adherencia del diagnóstico por GeneXpert (Salari *et al.*, 2023). Además, los países en desarrollo pueden no tener los recursos necesarios para ofrecer tratamiento y atención de seguimiento adecuados, lo que puede llevar al abandono del tratamiento por parte de los pacientes (Salari *et al.*, 2023).

A lo largo de la historia, el diagnóstico ha representado un desafío para brindar una respuesta efectiva al control de la TB, ya sea farmacorresistente o no, cuando está asociada con VIH o DM2 (Caminero Luna, 2016).

Aunque la baciloscopia es un método tradicional debido a su facilidad, bajo costo y accesibilidad, presenta una sensibilidad limitada (40-60%) y no es capaz de detectar la TB-FR (Agredo & Osorio, 2020).

La prevalencia de la TB-FR se ha estimado en varias regiones. En Zimbawe, el uso de GeneXpert reportó un 4% y un 14,2% de TB-FR a RIF en casos nuevos versus recaídas, respectivamente (Timire *et al.*, 2019). Mientras tanto, en Botswana, la prevalencia fue del 1,3% y el 7,7% (Tembo & Malangu, 2019) y en Ruanda del 1,4% y el 4,9% para pacientes nuevos y recaídas, respectivamente (Habimana-Mucyo *et al.*, 2023). En el presente estudio no se estimó la prevalencia de la TB-FR en casos nuevos o recaídas, debido a que no fue posible identificarlos.

En un informe anterior de Pérez-Navarro y col., estimó la prevalencia de TB-FR a RIF en pacientes con DM2 en Veracruz, México (Perez-Navarro *et al.*, 2017). Encontraron un 14%, frente al 16.6% de prevalencia en los resultados mostrados en el presente estudio, ambas estimaciones son cercanas, sin embargo, se emplearon diferentes métodos de diagnóstico para la detección de la TB-FR (Perez-Navarro *et al.*, 2017).

Comparando las estimaciones con datos epidemiológicos internacionales, la TBFR-T2DM en Sinaloa, México fue mayor (16.6%) que en Shandong, China (5.8%) (Song *et al.*, 2019). Además, no se encontraron registros de TBFR-VIH en México, pero estudios en otros países han reportado una prevalencia de 13.6% en Nigeria y 28.4% en Haití (Henriques *et al.*, 1994; Ugwu *et al.*, 2021).

De acuerdo con la NOM 006-SSA2-2013, se considera la posibilidad de farmacoresistencia en pacientes que han recibido múltiples tratamientos, presentan recaídas o tienen una baciloscopia positiva en el cuarto mes de tratamiento, confirmada mediante cultivo (PC & SPPS, 2013). Además, todos los casos probables o confirmados de TB que hayan tenido contacto con pacientes con TB-FR deben ser revisados y evaluados por el Comité Estatal correspondiente (Prevencion *et al.*, 2013).

Las directrices de la OMS para el uso del GeneXpert MTB/RIF en muestras pulmonares sugieren que debe emplearse en lugar de la baciloscopia para el diagnóstico inicial en adultos con sospecha de TB-FR o TB-VIH (*Directrices Unificadas de La OMS Sobre La Tuberculosis*, 2020).

La baciloscopia puede utilizarse como prueba diagnóstica inicial en adultos con sospecha de TB, de acuerdo a los recursos disponibles (*Directrices Unificadas de La OMS Sobre La Tuberculosis*, 2020). Además, puede aplicarse después de la baciloscopia en adultos con sospecha de tuberculosis y sin riesgo de TB-FR o TB-VIH, especialmente cuando los resultados de baciloscopia son negativos (Farga & Carlos, 2016).

En el caso particular de Sinaloa, se establece que el médico debe de solicitar el GeneXpert MTB/RIF a personas con fracasos a retratamiento primario y crónicos, exposición a un caso TB-FR (contacto), pacientes con fracasos al tratamiento primario, casos de TB con baciloscopia positiva al segundo o tercer mes del tratamiento primario o retratamiento primario, pacientes con recaídas o reingresos por abandono o pacientes con comorbilidad como VIH o DM descontrolada.

No obstante, los resultados encontrados en este proyecto de investigación sugieren que no se acatan de manera correcta las indicaciones para la solicitud del GeneXpert MTB/RIF en los pacientes con binomio TB-VIH o TB-DM2 como primera prueba de diagnóstico.

El análisis de datos mostró que, de los 6 casos con farmacorresistencia reportados, 3 de ellos fueron detectados por baciloscopia y 3 detectados por GeneXpert. Esto nos indica que siguen utilizando la baciloscopia como método diagnóstico aunado del fallo al tratamiento, sin embargo, al usar el GeneXpert se puede reducir el fallo al tratamiento y comenzar con un tratamiento correcto y reducir la farmacorresistencia secundaria (Félix-Ponce *et al.*, 2019).

La falta de cumplimiento con las directrices para la detección de farmacorresistencia es un asunto que debería abordarse con prontitud, en este contexto, en el año 2017 se reportaron en las Américas 11,000 casos de resistencia a la rifampicina, de los cuales solo se notificó el 37%, lo que resulta en 6,900 casos de TB-FR que no fueron diagnosticados ni tratados (OPS/OMS, 2020). En las Américas, los países de Perú, Brasil, México, Ecuador y Haití, son los países que concentran alrededor del 70% de los reportados de TB-FR (OPS/OMS, 2020).

Sin embargo, se puede observar que en Sinaloa clasifican a la TB-FR mediante pruebas diagnósticas bacteriológicas (BAAR positivas) seguidas de un fallo al tratamiento. Por lo tanto, el seguimiento del algoritmo del diagnóstico a través del GeneXpert, podría mejorar la identificación temprana de TB-FR así como la generación de información acerca de esta enfermedad, además de mejorar las acciones para

prevenirla o combatirla con el objetivo de romper la cadena de transmisión del bacilo y controlar la enfermedad.

#### **10.4. Asociación entre padecer VIH o DM2 y la presencia de *M. tuberculosis* farmacorresistente**

Este estudio reveló asociaciones significativas entre factores de riesgo específicos (VIH y DM2) y la prevalencia de la TB-FR. Se encontró que el riesgo de TB-FR era dos veces mayor en pacientes con VIH en comparación con aquellos con pacientes con DM2.

En una revisión realizada por Bell y colaboradores en 2018, mencionan que el riesgo de TB aumenta de 2 a 5 veces en la infección temprana por VIH y en más de 20 veces en la enfermedad avanzada, y que el riesgo de TB sigue aumentando aproximadamente cuatro veces en pacientes infectados por el VIH tratados con terapia antirretroviral (TAR) (Bell & Noursadeghi, 2018). Recientemente, en un estudio transversal realizado en Haití, los autores informaron que la TB-FR es 2,5 veces más frecuente en pacientes con VIH que en pacientes sin VIH (Hoffmann *et al.*, 2021).

Si bien, en los resultados no se observó una relación en el riesgo de padecer DM2 con una mayor probabilidad de presenta TB-FR, existen reportes en la literatura que el riesgo de padecer TB en pacientes con DM2 es 3.1 veces mayor que los individuos no diabéticos, la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la TB y su papel como factor asociado al desarrollo de otras enfermedades, se ha aceptado durante mucho tiempo, pero solo recientemente se ha convertido en un tema prioritario de investigación clínica (Kumar Nathella & Babu, 2017).

Esta discrepancia se coincide con los hallazgos de un estudio de cohorte en Barcelona, que indicó un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes diabéticos (HR 1,77) (Antonio-Arques et al., 2021). Por lo demás, una revisión sistemática y un metanálisis subrayan la alta incidencia y prevalencia global de la TB entre los pacientes con DM2, enfatizando la necesidad urgente de intervenciones preventivas, particularmente en países con una alta carga de TB (Antonio-Arques et al., 2021; Hoffmann et al., 2021)

En el 2021 el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, sigla en inglés) indicó que 1 de 4 personas con TB padecen DM2 y que, el tratamiento inapropiado de estos puede aumentar las complicaciones de salud (*TB y DM*, 2021). Por otra parte, la DM aumenta la severidad de la TB y la probabilidad de que sea resistente a los fármacos, esto podría deberse a la alteración del metabolismo y la adherencia de los medicamentos contra la TB (Secretaría de Salud, 2022)

Desde el análisis de datos efectuado en nuestro estudio no es posible precisar que no existan más casos de TBFR-DM2, ya que los casos de los pacientes con DM2, en su mayoría fueron confirmados con la técnica BAAR, y no con GeneXpert (359 vs 17 casos clínicos respectivamente).

Esta misma tendencia se observa en los casos clínicos de pacientes con VIH (36 vs 10 casos clínicos respectivamente) (cuadro 4 y 5), sin embargo, el bajo número de casos clínicos del binomio TB-VIH podría deberse a que estos pacientes tienen un mayor control y seguimiento de la enfermedad que los pacientes con DM2.

Los pacientes con VIH deben someterse periódicamente a análisis de sangre, que incluyen el conteo sanguíneo completo (CSC), para evaluar el recuento de

linfocitos CD4+ y la carga viral (Maria *et al.*, 2022). Si el recuento de CD4+ es bajo, la probabilidad de desarrollar infecciones graves y otras complicaciones del VIH aumenta, incluyendo ciertos tipos de cáncer e infecciones como el citomegalovirus y la hepatitis C, infecciones fúngicas y por levaduras (candidiasis), infecciones parasitarias como la toxoplasmosis, entre otras (PAOH, 2017).

#### **10.5. Análisis de las características sociodemográficas de los pacientes con *M. tuberculosis* farmacorresistente y VIH o DM2**

Los factores sociodemográficos como la edad, el género, el alcoholismo, el tabaquismo y otras adicciones, así como ciertas condiciones que afectan la respuesta inmunológica (como el VIH o la DM2), e incluso las condiciones deficientes de vivienda, ejercen influencia en el desarrollo de la enfermedad de TB (PC & SPPS,2013). Esto tiene relación con las enfermedades más comúnmente asociadas con la tuberculosis en México, que en orden de frecuencia son: diabetes (20%), VIH/SIDA (10%) y alcoholismo (6%) (PC & SPPS,2013).

La relevancia de esta relación reside en que estas enfermedades no solo son factores que condicionan la infección tuberculosa, sino que también pueden influir en el proceso de curación y la supervivencia de las personas afectadas por la TB (PC & SPPS,2013).

En relación con esto, Timire y col., identificaron factores de riesgo clave para la TB-FR a RIF, que abarcan antecedentes de tratamiento previo contra la TB, infección por VIH y edad menor de 15 años (Timire *et al.*, 2019). Además, las características clínicas específicas de los pacientes diabéticos, como la edad avanzada, el IMC más alto y los niveles elevados de HbA1C, se asociaron con la prevalencia de la TB en los



pacientes diabéticos, lo que se correlaciona con la gravedad de la TB (Ugarte-Gil et al., 2020). Los hallazgos enfatizan la necesidad de mejorar las estrategias centradas en el manejo clínico de pacientes coinfectados con TB-VIH o TB-T2DM.

Dentro de los resultados obtenidos, los pacientes más afectados con *MTB* fueron los pacientes con DM2, si bien, los resultados obtenidos muestran pocos casos con TBFR-VIH podría asociarse al método diagnóstico aplicado. En el caso de los pacientes con DM2, no se encontraron casos de TB-FR, sin embargo, comparado con los casos encontrados del binomio TB-DM2, se presenta una diferencia mayor.

El análisis observacional de los datos previamente capturados en la plataforma muestra que la baciloscopia es el principal método utilizado en para la detección de TB en estos pacientes, en este sentido, no es posible descartar que existan más casos con *MTB* farmacorresistente en el estado de Sinaloa, dado que los algoritmos de detección no fueron aplicados en su totalidad (cuadro 9).

La técnica de baciloscopia no es considerada como una prueba específica para *MTB*, sino que indica la presencia de micobacterias del género *Mycobacterium*, ya sean del complejo *Mycobacterium tuberculosis* o de micobacterias ambientales (Sequeira & Barrera, 2018). Sin embargo, antes del año 2007, las recomendaciones para el diagnóstico de la TB se basaban en la baciloscopia del esputo utilizando la tinción de Ziehl-Neelsen y el cultivo en medio sólido de Lowenstein-Jensen (Farga & Carlos, 2016).

Para garantizar una vigilancia confiable de la farmacorresistencia, es esencial implementar pruebas moleculares, así como la incorporación de métodos rápidos para la detección de *MTB* (*Directrices Unificadas de La OMS Sobre La Tuberculosis*, 2020).

A partir del año 2010, la OMS ha recomendado el uso de la técnica GeneXpert como prueba inicial para la detección de la TB, además de identificar mutaciones en el gen *rpoB* para confirmar la resistencia a la rifampicina (*Directrices Unificadas de La OMS Sobre La Tuberculosis*, 2020). Esto posibilita iniciar un tratamiento adecuado para cada individuo (OMS, 2021), independientemente de si se trata de TB-FR o no (*Directrices Unificadas de La OMS Sobre La TB*, 2020).

En relación al análisis de las características sociodemográficas, los datos revelaron que el género masculino es el más afectado por esta enfermedad en comparación con el género femenino (403 casos clínicos frente a 246, respectivamente).

En una comparación a nivel mundial, los hombres y los niños representan el 64% de los casos de TB (Global TB Report 2021). Esto implica que aproximadamente dos hombres se infectan con TB por cada mujer o niña (Global TB Report 2021). Además, los hombres tienen menos probabilidad de ser diagnosticados y notificados con TB que las mujeres, y también constituyen el 63% de las muertes por TB entre las personas seronegativas (Informe Técnico TB, Género y Derechos Humanos, 2019.).

Las actividades laborales vinculadas al riesgo de infección por TB, así como el deficiente seguimiento de la enfermedad y el abandono del tratamiento, son factores asociados a una alta prevalencia en el sexo masculino. La encuesta nacional de epidemiología de España (2021) informó que el 63% del total de infecciones por tuberculosis se produjeron en hombres (Vigilancia de La Tuberculosis. Año 2021 Resultados de La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2019).

Informes de la OMS señalan que las personas que están infectadas con el VIH tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar TB activa, y esta probabilidad también es mayor en aquellas personas que sufren de otros trastornos que comprometen el sistema inmunológico, como la DM2 (CDC, 2022).

Se estima que aproximadamente el 15% de los casos de tuberculosis en el mundo se atribuye a la DM (CDC, 2022).

Los informes en la literatura indican que, en pacientes con VIH, la respuesta inmunológica adaptativa se ve afectada debido a la disminución de las células T CD4+ y los macrófagos (evaluando este mecanismo en un modelo *in vivo*) (Bell & Noursadeghi, 2018), los autores concluyen que el agotamiento de las células T CD4+ debido a la infección por VIH desempeña un papel importante en el aumento del riesgo de TB (Bell & Noursadeghi, 2018).

Por otro lado, en el caso de los pacientes con TB-DM2, en 2019 por Martínez y colaboradores reportó que en pacientes con DM2, existe una deficiencia en la respuesta inmune adaptativa por el deterioro del reclutamiento y la función de las células presentadoras de antígenos lo que da como resultado una disminución de células Th1, Th2 y Th17 que tienen un papel importante en la activación de macrófagos y respuesta inflamatoria de la TB (Martinez & Kornfeld, 2019).

Se ha reportado en la literatura que la hiperglucemia puede inducir el aumento de la polarización a M2 de los macrófagos, lo que debilita la capacidad fagocítica y conduce a una alta carga de *MTB*, además, existe un aumento de células “asesinas naturales” que secretan TNF- $\alpha$ , IL-2 e IL-17, lo que provoca un aumento en la gravedad de la enfermedad; además el nivel de secreción de células dendríticas disminuye, o

que reduce la activación de las células TCD4<sup>+</sup> y con ello respuesta inmunitaria adaptativa, finalmente, la hiperglucemia inhibe la secreción de citocinas como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  por parte de los linfocitos T Th1, al mismo tiempo, la disminución de IFN- $\gamma$  también puede inhibir la activación de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> por parte de los linfocitos de tipo Th1, reduciendo la secreción de sustancias bactericidas como granzima, lisozima e IFN- $\gamma$  que reduce la capacidad bactericida de los linfocitos T citotóxicos(Cheng et al., 2022).

En pacientes con TB-DM, las funciones de las células inmunitarias innatas y adaptativas se dañan una tras otra, lo que debilita la capacidad de las células inmunitarias para inhibir a *MTB* y aumenta la susceptibilidad a la TB (Cheng *et al.*, 2022).

A pesar de los intentos de los investigadores por dilucidar los mecanismos por los cuales la TB sigue sin erradicarse a pesar de los programas planteados por la OMS, no han sido del todo descritos.

## XI. CONCLUSIONES

### 11.1. Conclusión general

La técnica GeneXpert como método de confirmación para la TB y la TB-FR sigue siendo baja en comparación con la baciloscopia, aunado a esto la prevalencia de TB-FR en pacientes con VIH o DM2 a partir de la prueba de GeneXpert fue baja en comparación con la prevalencia de estos mismos binomios registrada mediante la prueba de baciloscopia.

### 11.2. Conclusiones específicas

La prevalencia de *MTB* en pacientes con VIH a partir de la prueba de GeneXpert fue de 3, 13.3 y 7%; para los pacientes con DM2 fue de 0.9, 3.9 y 4.2% respectivamente durante el periodo 2019-2021.

La prevalencia de *MTB* farmacorresistente, en pacientes con VIH o DM2 fue de 50 y 16.6% respectivamente mediante la prueba GeneXpert, durante el año 2020.

El riesgo de padecer TB-FR con VIH o DM2, es de 2 veces mayor en los pacientes con VIH que en los pacientes con DM2, sin embargo, actualmente en la literatura se ha descrito que los pacientes con DM2 tienen 3.1 veces mayor riesgo de padecer TB que los pacientes sin DM2.

Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes con *MTB* farmacorresistente y VIH o DM2, el sexo masculino fue el más afectado y la localización más frecuente fue pulmonar.

## **XII.PERSPECTIVAS DEL PROYECTO**

1. Realizar un análisis de datos de la plataforma SINAVE/PUI-TB mediante GeneXpert-Ultra para poder determinar si existe una mayor resistencia a otros fármacos de primera línea usados contra TB.
2. Estimación de la prevalencia de la farmacorresistencia en población sinaloense con diagnóstico de TB confirmado.
3. Estimación de la prevalencia de farmacorresistencia a diferentes fármacos antituberculosos (rifampicina, isoniazida).

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

129. México avanza en la reducción de incidencia y mortalidad por TB | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx. (n.d.). Retrieved March 9, 2022, from <https://www.gob.mx/salud/prensa/129-mexico-avanza-en-la-reduccion-de-incidencia-y-mortalidad-por-TB>
- Agredo, F., & Osorio, L. (2020). Coverage and fidelity of the Xpert MTB/RIF™ implementation in a high-burden area for pulmonary TB in Colombia. *Biomedica*, 40(4), 626–640. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5272>
- Al-Rifai, R. H., Pearson, F., Critchley, J. A., & Abu-Raddad, L. J. (2017). Association between diabetes mellitus and active TB: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(11), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>
- Alifano, P., Palumbo, C., Pasanisi, D., & Talà, A. (2015). Rifampicin-resistance, rpoB polymorphism and RNA polymerase genetic engineering. *Journal of Biotechnology*, 202, 60–77. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.11.024>
- Am, E. N. L. A. S. (2021). TB en las Américas. Informe regional 2020. In *TB en las Américas. Informe regional 2020*. Pan American Health Organization. <https://doi.org/10.37774/9789275324479>
- Amado Garzon, S., Moreno Mercado, S., Martínez Vernaza, S., Lasso, J. I., & Laserna, A. (2020). TB extrapulmonar, un reto clínico vigente. *Universitas Médica*, 61(4). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed61-4.reto>
- Ambrosio Meza, J. C., & Thériault, A. (2018). Determinantes socioeconómicos y demográficos de incidencia de la TB extensamente resistente en el Perú y costos

asociados a su tratamiento. *Repositorio de La Universidad Del Pacífico - UP*.  
<https://repositorio.up.edu.pe/handle/11354/2256#.X8xBTBf8H8E.mendeley>

Ayalign, B., Negash, M., Genetu, M., Wondmagegn, T., & Shibabaw, T. (2019). Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium TB. *Journal of Immunology Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6196532>

Barrios-Payán J, Aguilar LD, Castañón M, H.-P. R. (2016). Persistence of DNA of Mycobacterium TB in superficially normal pulmonary and extrapulmonary human tissue. *Salud Publica de México*.

Bell, L. C. K., & Noursadeghi, M. (2018). Pathogenesis of HIV-1 and mycobacterium TB co-infection. *Nature Reviews Microbiology*, 16(2), 80–90. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>

Benítez, C. A. (2019). *Chest radiography in TB detection: an important tool in vulnerable groups*. 11, 1–16.

Bonilla Poma, W. C., Jaramillo Salazar, J. C., Roca Mendoza, R. A., & Borja Guzmán, M. E. (2021). Infección por Mycobacterium TB. Diagnóstico y tratamiento. *Recimundo*, 5(1), 82–90. [https://doi.org/10.26820/recimundo/5.\(esp.1\).nov.2021.82-90](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(esp.1).nov.2021.82-90)

Cadena, J., Rathinavelu, S., Lopez-Alvarenga, J. C., & Restrepo, B. I. (2019). The re-emerging association between TB and diabetes: Lessons from past centuries. *TB*, 116, S89–S97. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.015>

Caminero Luna, J. A. (2016). Update on the diagnosis and treatment of pulmonary TB. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 216(2), 76–84.



<https://doi.org/10.1016/j.rceng.2015.11.001>

Cardona, P. J. (2016). Reactivation or reinfection in adult TB: Is that the question?

*International Journal of Mycobacteriology*, 5(4), 400–407.

<https://doi.org/10.1016/J.IJMYCO.2016.09.017>

CDC. (n.d.). *Factores de riesgo de la TB | Datos básicos sobre la TB | TB | CDC*.

Retrieved March 7, 2022, from <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/risk.htm>

Cheng, P., Wang, L., & Gong, W. (2022). Cellular Immunity of Patients with TB

Combined with Diabetes. *Journal of Immunology Research*, 2022.

<https://doi.org/10.1155/2022/6837745>

Córdova, José; Sarmiento, D. (2014). *Instituto Mexicano Del Seguro Social Jefatura*

*Delegacional De Prestaciones Médicas Coordinación Delegacional De Educación*

*En Salud*. 1, 1–7.

Cordova, J. (2013). Manual para la aplicacion y lectura de la prueba de la tuberculina

(PPD). *Ministerio de Salud de Mexico*, 1(1), 3–4.

[http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/manual\\_PPD.pdf](http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/manual_PPD.pdf)

*Diabetes y TB: el choque de dos epidemias | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx*.

(n.d.). Retrieved January 25, 2023, from

<https://www.gob.mx/salud/articulos/diabetes-y-TB-el-choque-de-dos-epidemias-169313>

*Directrices unificadas de la OMS sobre la TB*. (2020).

Egorova, A., Salina, E. G., & Makarov, V. (2021). Targeting Non-Replicating

Mycobacterium TB and Latent Infection: Alternatives and Perspectives (Mini-Review). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24).  
<https://doi.org/10.3390/IJMS222413317>

Farga, V., & Carlos, C. (2016). *Nuevos métodos para el diagnóstico de la TB*. 254–259.

Félix-Ponce, M., Jiménez-Gracia, A. I., & Laniado-Laborín, R. (2019). Delayed initiation of treatment in patients with drug-resistant TB. *Neumología y Cirugía de Torax(Mexico)*, 78(4), 363–365. <https://doi.org/10.35366/NT194E>

Fernández-Llamazares, C. M., & López-Briz, E. (2020). Retos del farmacéutico de hospital en la evaluación de la evidencia científica y su incorporación a los protocolos farmacoterapéuticos a través de las comisiones en tiempos de COVID-19. *Farmacia Hospitalaria : Organo Oficial de Expresion Cientifica de La Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 44(7), 24–27.  
<https://doi.org/10.7399/fh.11487>

*Fisiopatología y diagnóstico de la TB*. (n.d.). Retrieved April 25, 2022, from <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/fisiopatologia-y-diagnostico-de-la-TB/>

Fortún Enrique Navas, J. (2022). Latent TB infection: approach and therapeutic schemes. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 35, 94–96.  
<https://doi.org/10.37201/req/s03.20.2022>

*Global TB Report 2021*. (2021). <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>

Gómez-Tangarife, V. J., Gómez-Restrepo, A. J., Robledo-Restrepo, J., & Hernández-

- Sarmiento, J. M. (2018). Drug resistance in mycobacterium TB: Contribution of constituent and acquired mechanisms. *Revista de Salud Publica*, 20(4), 491–497. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n4.50575>
- González-Martin, J. (2014). Microbiología de la TB. *Seminarios de La Fundacion Espanola de Reumatologia*, 15(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2014.01.001>
- Higueta, L. F., & Arango, Carlos Andrés ; Cardona, J. A. (2018). *Resistente : Metanálisis De Estudios De Casos Y Controles*. 92(1), 13.
- Informe técnico TB, género y derechos humanos*. (n.d.).
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018). *Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social*. 55. <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2021). *TB pulmonar*.
- Koch, A., & Mizrahi, V. (2018). Mycobacterium TB. *Trends in Microbiology*, 26(6), 555–556. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.012>
- Kumar Nathella, P., & Babu, S. (2017). Influence of diabetes mellitus on immunity to human TB. *Immunology*, 152(1), 13–24. <https://doi.org/10.1111/IMM.12762>
- Lange, C., Kalsdorf, B., Maurer, F. P., & Heyckendorf, J. (2019). TB. *Internist*, 60(11), 1155–1175. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00685-z>
- Martinez, N., & Kornfeld, H. (2019). TB and diabetes: From bench to bedside and back. *International Journal of TB and Lung Disease*, 23(6), 669–677.

<https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0805>

Mashabela, G. T., de Wet, T. J., & Warner, D. F. (2019). Mycobacterium TB Metabolism . *Microbiology Spectrum*, 7(4), 1–26.

<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0067-2019>

Medina, A., López, L., Martínez, C., Aguirre, S., & Alarcón, E. (2019). Factores asociados a la mortalidad por TB en Paraguay, 2015-2016. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 43, 1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2019.102>

Medina Batalla, A. L., Kim Morales, D., Abrego Fernández, J. Á., & Laniado Laborín, R. (2019). Xpert®MTB/RIF para el diagnóstico de TB en condiciones programáticas en una región de alta endemicidad en México. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 78(2), 122–125. <https://doi.org/10.35366/nt192b>

Nahid, P., Dorman, S. E., Alipanah, N., Barry, P. M., Brozek, J. L., Cattamanchi, A., Chaisson, L. H., Chaisson, R. E., Daley, C. L., Grzemska, M., Higashi, J. M., Ho, C. S., Hopewell, P. C., Keshavjee, S. A., Lienhardt, C., Menzies, R., Merrifield, C., Narita, M., O'Brien, R., ... Vernon, A. (2016). Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible TB. *Clinical Infectious Diseases*, 63(7), 853–867. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw566>

Natarajan, A., Beena, P. M., Devnikar, A. V., & Mali, S. (2020). A systemic review on TB. *Indian Journal of TB*, 67(3), 295–311. <https://doi.org/10.1016/J.IJTB.2020.02.005>

No Title. (n.d.). Retrieved January 19, 2022, from <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>

OPS/OMS. (2019). *Estrategia Fin de la TB: Principales Indicadores en las Américas 2019*. 2. [www.paho.org/TB](http://www.paho.org/TB)

OPS/OMS | *Diabetes y TB*. (n.d.). Retrieved March 23, 2022, from [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8979:2013-diabetes-TB&Itemid=40045&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8979:2013-diabetes-TB&Itemid=40045&lang=es)

Organización Panamericana de la Salud. (2018). Infección latente por TB. In *World Health Organization*. [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50986/9789275320570\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50986/9789275320570_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

PAOH. (2017). Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. In *Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para las Américas*. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34855>

Peña M., C., Céspedes G., M., Wolff R., M., Álvarez V., F., Garay B., C., Medina P., M., Zúñiga S., J., & Céspedes Z., A. (2014). Diagnóstico bacteriológico de TB pulmonar mediante fibrobroncoscopia en pacientes con VIH. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 30(1), 46–53. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482014000100008>

Prevencion, P. L. a, Epidemiologica, C. Y. V., Cancer, D. E. L., & Uterino, C. (2013). NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la TB. *Control*, 52(27), 52–70.

[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM\\_025\\_SA3\\_2013.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM_025_SA3_2013.pdf)

Salud, S. de. (2019). *Micobacteriosis: Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la TB y Lepra. Manual de Procedimientos Estandarizados Para La Vigilancia Epidemiológica de Las (TB y Lepra)*, 1–97. [http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/18\\_Manual\\_Micobacteriosis.pdf](http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/18_Manual_Micobacteriosis.pdf)

Sánchez-Cabral, O., Santillán-Díaz, C., Flores-Bello, Á. P., Herrera-Ortega, M. I., Sandoval-Gutiérrez, J. L., Santillán-Doherty, P., & Martínez-Mendoza, D. (2020). GeneXpert® MTB/RIF assay with transbronchial lung cryobiopsy for Mycobacterium TB diagnosis. *Annals of Translational Medicine*, 8(6), 351–351. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.100>

Sarfo, F. S., Phillips, R., Wansbrough-Jones, M., & Simmonds, R. E. (2016). Recent advances: Role of mycolactone in the pathogenesis and monitoring of Mycobacterium ulcerans infection/Buruli ulcer disease. *Cellular Microbiology*, 18(1), 17–29. <https://doi.org/10.1111/CMI.12547>

Secretaría de Salud. (2011). *Manual para la Prevención de la Transmisión de la TB en los Establecimientos de Salud. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades*, 30.

Sequeira, M., & Barrera, L. (2018). Manual de actualización de la Baciloscopia. *Organismo Andino de Salud*, 1, 88p. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DcXi19ne4g4J:https://>

[www.paho.org/es/file/52181/download%3Ftoken%3DNyfr4uuA+%&cd=2&hl=es&ct=clnk&gl=ec](http://www.paho.org/es/file/52181/download%3Ftoken%3DNyfr4uuA+%&cd=2&hl=es&ct=clnk&gl=ec)

Sia, J. K., & Rengarajan, J. (2019). Immunology of mycobacterium TB infections. *Gram-Positive Pathogens*, 7(4), 1056–1086. <https://doi.org/10.1128/9781683670131.ch64>

Sinaloa, S. D. S. De. (2021). *Semana Bolet.* 7.

*Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx.* (2020). <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica>

*SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA MÉXICO 2021.* (n.d.).

Tamirat, K. S., Kebede, F. B., Baraki, A. G., & Akalu, T. Y. (2022). The Role of GeneXpert MTB/RIF in Reducing Treatment Delay Among Multidrug Resistance TB Patients: A Propensity Score Matched Analysis. *Infection and Drug Resistance*, 15(January), 285–294. <https://doi.org/10.2147/IDR.S345619>

*TB y DM.* (2021). <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/tb-and-diabetes.html#:~:text=Las probabilidades de que la,aumentar las complicaciones de salud.>

*TIPOS DE TB ANATÓMICA TB Pulmonar TB Extrapulmonar.* (2020). 202020.

*Tratamiento | TB | CDC.* (n.d.). Retrieved March 7, 2022, from <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/treatment/default.htm>

*TB - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud.* (n.d.). Retrieved March 7, 2022, from <https://www.paho.org/es/temas/TB>

*TB resistente a fármacos.* (n.d.). Retrieved March 15, 2022, from [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992004000400010](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004000400010)

Unsihuay, V. (2019). Conocimiento sobre TB Pulmonar de pobladores que acuden al centro de salud Juan Parra Del Riego El Tambo, 2019. *Repositorio Institucional - UNH*, 1–60. <http://repositorio.unh.edu.pe/handle/UNH/2755>

WHO. (2021, October). *No Title.* TB. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/TB#>

Workneh, M. H., Bjune, G. A., & Yimer, S. A. (2017). Prevalence and associated factors of TB and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review<sup>1</sup>. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of TB and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. [cited 201. *PLoS ONE*, 12(4), 1–25. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0175925&type=printable>



## XIV. ANEXOS

### 14.1. Documentos complementarios

#### 14.1.1. Carta de autorización de Protocolo en el Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa



DEPENDENCIA: SERVICIOS DE SALUD DE SINALOA
LABORATORIO ESTATAL DE SALUD PUBLICA DE SINALOA
DIRECCIÓN: BLVD. LOLA BELTRÁN # 3057 PTE. FRACCIONAMIENTO RINCÓN DEL HUMAYA. C.P. 80058 CULIACAN, SINALOA
DEPARTAMENTO: DIRECCIÓN GENERAL SECCION: SUBDIRECCIÓN TÉCNICA NO. DE OFICIO: <b>0250</b>

Culiacán, Sinaloa a 14 de Febrero del 2022.

DR. LORENZO ULISES OSUNA MARTINEZ  
PROFESOR INVESTIGADOR  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
P R E S E N T E:

ASUNTO: Aceptación de proyecto de maestría

AT'N. QFB. ANALY AISPURÓ PÉREZ

Estimado DR. OSUNA:

Por este medio hacemos de su conocimiento que la QFB. ANALY AISPURÓ PÉREZ, ha sido aceptada en este laboratorio, para desarrollar el proyecto de su tesis de maestría relacionado con **“Prevalencia de la Farmacorresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en Pacientes con VIH y Diabetes en el Estado de Sinaloa”**.

Por lo cual, el Laboratorio le notifica que ha autorizado a la estudiante mencionada, el utilizar la información recabada en el proyecto, para fines académicos, así como la elaboración y presentación de la tesis de maestría (y sus derivados), bajo el título de dicho proyecto. Dada esta autorización, se solicita a la alumna y sus directores de tesis, conservar la confidencialidad y no revelar en cualquier forma la información confidencial de los sujetos incluidos en este proyecto. Queda también por entendido, que en ningún momento los datos podrán ser utilizados para generar conflictos de intereses entre el Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa y la Universidad Autónoma de Sinaloa. Por lo tanto, cualquier publicación académica de tipo tesis, seminarios, artículos de divulgación científica, presentaciones en congresos y otros derivados del proyecto de maestría de la estudiante Aispuro Pérez, deberán darse los agradecimientos debidos al Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa y en su defecto, mencionar que el trabajo fue producto de la disertación de tesis de la estudiante Aispuro Pérez, bajo la dirección académica de la Dra. Geovanna Nallely Quiñones Bastidas y el Dr. Lorenzo Ulises Osuna Martínez. No omito mencionar que, el diseño del proyecto y análisis de los datos que resulten de este se llevará a cabo en conjunto con la estudiante Aispuro Pérez y sus directores de tesis.



DEPENDENCIA: SERVICIOS DE SALUD DE SINALOA  
LABORATORIO ESTATAL DE SALUD PUBLICA DE SINALOA  
DIRECCIÓN: BLVD. LOLA BELTRÁN # 3057 PTE.  
FRACCIONAMIENTO RINCÓN DEL HUMAYA.  
C.P. 80058 CULIACAN, SINALOA

DEPARTAMENTO: DIRECCIÓN GENERAL  
SECCION: SUBDIRECCIÓN TÉCNICA  
NO. DE OFICIO:

**0250**

Una vez establecidas las condiciones del uso académico y la no difusión de datos personales de este proyecto, queda por escrito que el hecho de revelar, divulgar, comunicar o informar por cualquier tipo de medio distintos a los establecidos, así como aprovechar en beneficio de terceros la información confidencial y reservada que sea propiedad del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa constituirá un delito.

Agradeciendo la atención que le den a la presente, quedo a la orden.

ATENTAMENTE  
"SUFREGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN"  
DIRECTOR DEL LABORATORIO ESTATAL DE SALUD  
PÚBLICA EN EL ESTADO DE SINALOA

QCO. OMAR LOMELI BARREDA



C.c.c. QCO. Omar Lomelí Barreda.- Director de Laboratorio Estatal.-Edificio  
C.c.c. Dra. Geovanna Nallely Quiñonez Bastidas.- Subdirectora Técnica de LESPS.-Edificio  
Cc.c. QFB. Virginia M. Ibarra López.- Coordinadora de Enseñanza LESPS.-Edificio  
Cc.c. Interesado.

OLB/GMQB/Issa

14.1.2 Carta de aceptación del comité de Ética en Investigación del Hospital General de Culiacán Dr. Bernardo J. Gastelum



HOSPITAL GENERAL DE CULIACÁN

Dr. Bernardo J. Gastélum

Folio: 000901

Culiacán, Sin., a 31 de mayo de 2022

Asunto: Dictamen de aprobación

**DIRECTORES DE LA INVESTIGACIÓN:**

**DRA. GEOVANNA NALLELY QUIÑÓNEZ BASTIDAS**, Subdirectora Técnica del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa

**DR. LORENZO ULISES OSUNA MARTÍNEZ**, Director de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Sinaloa  
**P R E S E N T E.-**

Estimados Drs. Quiñónez y Osuna:

Por medio de la presente y haciendo referencia al protocolo:

**PREVALENCIA DE LA FARMACORRESISTENCIA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA O DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN SINALOA**, para obtención del grado de Maestría en Ciencias Biomédicas de la QFB. Anely Aispuro Pérez

Le notifico que el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Culiacán Dr. Bernardo J. Gastélum, con Registro de CONBIOETICA-25-CEI-001-20160708, de manera expedita revisó su oficio fechado el 22 de mayo de 2022, donde sustenta las observaciones emitidas previamente por el comité al siguiente documento:

**PREVALENCIA DE LA FARMACORRESISTENCIA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA O DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN SINALOA**

Tras la revisión de este material y verificando que se atendieron las observaciones, el presente Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum" emite **DICTAMEN DE APROBACIÓN**, con vigencia a mayo de 2023.

La evaluación fue realizada, con apego a los requerimientos de COFEPRIS, Buenas Prácticas Clínicas y lineamientos de la ICH. Siendo importante mencionar a los miembros que participaron, evaluaron y dictaminaron los documentos:

Por el Comité de Ética en Investigación

Puesto	Nombre
Presidente	Dra. Tavita Cázares Gómez
Secretario	Dr. José Matias Sánchez Inzunza
Vocales	Dr. Erick Cuítlahuac Armenta Rivera
	Lic. Dania Lizzette Prado González
	Lic. América Marlen Espinoza Armenta
	Dra. Oralia Sandoval Guerrero
Externo	Lic. Rosa Amelia Benítez Cazarez
	Lic. Itzel María Benítez Fuentes

Sin otro particular, lo saluda atentamente,

*Tavita Cázares*  
  
**DRA. TAVITA CÁZARES GÓMEZ**  
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
 DEL HOSPITAL GENERAL DE CULIACÁN "DR. BERNARDO J. GASTELUM"

14.1.3 Carta de aceptación del comité de Investigación del Hospital General de Culiacán Dr. Bernardo J. Gastelum



# HOSPITAL GENERAL DE CULIACÁN

Dr. Bernardo J. Gastélum

000655

Culiacán, Sin., a 01 de Junio de 2022.

Asunto: Dictamen de aprobación.

**DIRECTORES DE INVESTIGACION:**

**DRA. GEOVANNA NALLELY Y QUIÑONEZ BASTIDAS**

Subdirectora Técnica del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Sinaloa.

**DR. EUSIEL RUBIO CASTRO.**

Director de la Facultad de Ciencias

Químico Biológico de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

PRESENTE.-

Estimados Doctores:

Por medio de la presente y haciendo referencia al protocolo titulado:

**Prevalencia de la Farmacorresistencia de Mycobacterium Tuberculosis en Pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana o Diabetes Mellitus tipo 2 en Sinaloa.**

Le notifico que el Comité de Investigación del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum" con registro de COFEPRIS 17 CI 25 006 089, de manera expedita reviso su oficio fechado el 22 de mayo, de 2022, donde sustenta las observaciones emitidas.

- **Prevalencia de la Farmacorresistencia de Mycobacterium Tuberculosis en Pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana o Diabetes Mellitus tipo 2 en Sinaloa.**

Tras la revisión de este material, el presente **Comité de Investigación del Hospital General de Culiacán, "Dr. Bernardo J. Gastelum" se da por enterado y emite DICTAMEN APROBATORIO, con vigencia a mayo de 2023.**

La evaluación fue realizada, con apego a los requerimientos de COFEPRIS, Buenas Prácticas Clínicas y lineamientos de la ICH. Siendo importante mencionar a los miembros que participaron, evaluaron y dictaminaron:

Nombre	Puesto
Dr. Erick Cuitlahuac Armenta Rivera	Presidente
Lic. Dania Lizette Prado González	Secretario
Dra. María Guadalupe Ramírez Zepeda	Vocal
Dr. Ignacio Osuna Ramirez	Vocal
Lic. América Marlen Espinoza Armenta	Vocal
TF. Noemi Ochoa Acosta	Vocal

Sin otro particular, lo saludo atentamente

**DR. ERICK CUITLAHUAC ARMENTA RIVERA**

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE CULIACAN"DR. BERNARDO J. GASTELUM



## 14.2. Productos Académicos



SE OTORGA LA PRESENTE

# CONSTANCIA

A:


**Aispuro-Pérez Analy, Quiñonez-Bastidas Geovanna Nallely,  
Espinosa-Gallardo José Ángel, Gastélum-Angulo Yulef Noe,  
Osuna-Martínez Lorenzo Ulises**

Por su participación en la presentación del póster científico con el trabajo titulado  
**“PREVALENCIA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE  
EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA O DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 EN SINALOA”** impartida el día 25 de octubre de 2022, en el marco del  
Simposium Internacional, 80 aniversario de QFB.



ATENTAMENTE  
**SURSUM VERSUS**  
CULIACÁN, SINALOA, OCTUBRE 2022

**Eusiel Rubio Castro**  
DR. EUSIEL RUBIO CASTRO  
DIRECTOR FCQB



**I Congreso Internacional de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias Biológicas y de la Salud**

**CIBYS**

La Universidad de Sonora a través de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, el Departamento de Ciencias Químico-Biológicas y el Posgrado en Ciencias de la Salud

otorga la presente

**CONSTANCIA**

a:

**Aispuro-Pérez A., Quiñonez-Bastidas G., Espinoza-Gallardo J.A., Gastélum-Angulo Y.N., Osuna-Martínez L.U.**

Por la ponencia titulada *"Prevalencia de Tuberculosis en Diferentes Poblaciones de Riesgo en el Estado de Sinaloa"*, impartida en la modalidad Cartel el día Miércoles 12 de octubre de 2022, dentro del eje temático de Medicina y Ciencias de la Salud / Medicine and Health Sciences en el I Congreso Internacional de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias Biológicas y de la Salud, realizado del 12 al 14 de octubre del 2022 en Hermosillo, Sonora.



Dr. Juan Carlos Gálvez Ruiz

Director de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud



Dr. Enrique Bolado Martínez

Jefe del Departamento de Ciencias Químico-Biológicas



Dra. Verónica López Teros

Coordinador de Posgrado en Ciencias de la Salud





Farmacología México, Academia e Investigación, A.C en conjunto con el XXVIII Congreso Estudiantil de Farmacología y el XI Congreso de Estudiantes sin Fronteras, otorgan el presente:

### Reconocimiento a

## Analy Aispuro Pérez

Por la presentación de su video/cartel titulado

Análisis del seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con TB y VIH o DM en Sinaloa.

en el 1er. Congreso de Farmacología México,  
realizado en la Facultad de Medicina del 17 al 18 de Abril del 2023.

Dra. Guadalupe Ángeles López  
Comité Directivo

Dra. Ruth Jiménez Meigosa  
Comité Directivo

Dra. Mariana Segovia Mendoza  
Comité Directivo

Dra. Noheri Salinas Jazmín  
Comité Directivo

Dr. David Arredondo Zamarripa  
Comité Directivo

Dr. Oscar F. Carrasco  
Comité Directivo

Dr. Jorge Reyes García  
Comité Directivo

Cd. Universitaria, CDMX, a 18 de abril de 2023.



**SINALOA**  
GOBIERNO DEL ESTADO

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



LA SECRETARÍA DE SALUD Y LOS SERVICIO DE SALUD DE  
SINALOA

A través de la Subdirección de Enseñanza

Otorga la presente

**CONSTANCIA**

**A: QFB. Analy Aispuro Pérez**

Por haber participado como

**Expositor en el Primer Concurso Estatal de Carteles**

**“ Jóvenes Investigadores en Acción”, con el tema Prevalencia de Mycobacterium**

**tuberculosis farmacorresistente en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana o Diabetes**

**Mellitus tipo 2 en Sinaloa** llevado a cabo

el día 13 de octubre del 2023.

Dra. Ruth Acuña Maldonado

Jefa del Departamento de

Investigación de la Subdirección de Enseñanza

Dra. Rosa Amelia Avendaño Castro

Subdirectora de Enseñanza y Desarrollo

Profesional

**Valor curricular: 8 Horas**

Culiacán Sinaloa, a 13 de octubre del 2023



## XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES

TB: Tuberculosis

*MTB: Mycobacterium tuberculosis*

TB-FR: TB farmacorresistente

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

DM: Diabetes mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

TBFR-VIH: Binomio TB farmacorresistente y Virus de la Inmunodeficiencia Humana

TBFR-DM2: Binomio TB farmacorresistente y Diabetes mellitus tipo 2

TBP: tuberculosis pulmonar

SSA: Secretaria de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

SINAVE-PUI-TB: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Sistema Único de Información de tuberculosis

INH: Isoniazida

PZA: Pirazinamida

EMB: Etambutol

IMSS; Instituto Mexicano del Seguro Social

ILTB: Infección latente por TB

IGRA: Ensayo de liberación de interferón-gamma

OPS: Organización Panamericana de la Salud

TDO: Tratamiento directamente observado

BAAR: Examen de esputo de Bacilos Ácido-Alcohol Resistentes

PPD: Derivado Proteico Purificado

NOM-006-SSA-2013: Norma Oficial Mexicana 006-SSA2-2013 para el control y la prevención de la tuberculosis

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés)

CIDOCS: Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

LIFFT: Laboratorio de Investigación en Farmacia, Farmacobiología y Toxicobiología

IMC: Índice de masa corporal

ISRCTN: Registro Internacional de Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado Normalizado (por sus siglas en inglés, International Standard Randomised Controlled Trial Number)

CENAPRECE: Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

Odds Ratio: razón de oportunidades o razón de probabilidades (por sus siglas en inglés, *odds ratio*)

TAR: Terapia antirretroviral

CSC: Conteo sanguíneo completo

HTA: Hipertensión Arterial

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

TX: Tratamiento

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

N/A: No aplica

DS: Desviación estándar