



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

**“DIFERENCIAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE  
PACIENTES CON TUBERCULOSIS EN EL PERIODO PRE Y  
TRANSPANDEMIA COVID-19. EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL  
SILVA”**

**T E S I S**

**QUE PRESENTA:**

**DR. LUIS ENRIQUE LÓPEZ VILCHIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DRA. ELSA DANIELA ZAVALA ÁLVAREZ**

**DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ**

**DR. DAVID CHORA HERNÁNDEZ**

**MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO.**

**2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DIRECTORIO**  
**HOSPITAL GENERAL DE MORELIA “DR MIGUEL SILVA”**

DR. ROMÁN ARMANDO LUNA ESCALANTE  
DIRECTOR

DR. OMAR SALMERÓN COVARRUBIAS  
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. ELSA DANIELA ZAVALA ÁLVAREZ  
DR. DAVID CHORA HERNÁNDEZ  
ASESOR CLÍNICO

DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO

## **AGRADECIMIENTOS**

Enlistar a todas las personas que han ayudado a formar el camino el cual hoy transitamos, sería una tarea ardua y vana, pues muchos nombres quedarían rezagados, no por falta de aprecio sino por simple olvido, cualidad de la memoria, hoja de doble filo.

A los que sí he de nombrar, a mis padres, Gustavo y Margarita porque en ellos sólo he encontrado el soporte y el amor incondicional de padres para culminar hoy este punto.

A Celina, por su apoyo incondicional que me ha brindado en cada aspecto, día a día desde que está en mí vida, volviéndose mi motivo para seguir adelante.

Al Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez y al Dr. Israel David Campos González, quienes me abrieron las puertas y me enseñaron el mundo real de la medicina, la dignidad de esta profesión y la búsqueda de la mejora continua.

A ustedes y a todos los amigos, alumnos, compañeros, familia y maestros, que me ha dado este camino. Pido a Dios poder retribuir lo que me han dado.

Gracias totales.

## RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica, causada por patógenos del complejo *Mycobacterium*. Era considerada hasta el 2019 como la principal causa de muerte, con una mortalidad de hasta el 50%. Con importante repercusión en los países de medianos y bajos ingresos. En 2019, con la aparición del virus Sars-COV-2, se desarrolló una pandemia que disminuyó la capacidad de detección, tratamiento y seguimiento en países de alto ingreso. Caso contrario, en países en vías de desarrollo los casos aumentaron. Una de las hipótesis de esto, era una sindemia, entre tuberculosis latente y COVID-19. En nuestra población, se apreció un incremento de casos de tuberculosis. Para lo cual se diseñó este estudio. Con objetivo de comparar la situación pre y transpandemia.

**OBJETIVO:** Analizar las diferencias clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con infección por *M. tuberculosis* en el período prepandemia por COVID-19 y los pacientes atendidos en el período transpandemia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de tuberculosis. Criterios de exclusión: no concluir el diagnóstico de tuberculosis o pacientes con neoplasias.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 62 pacientes, de los cuales en período prepandemia fue de 23 contra 37 en período transpandemia. Donde la edad fue mayor en grupo prepandemia  $49.04 \pm 3.7$  contra  $42.29 \pm 3.1$  años, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias en comorbilidades, lugar de estancia, drogadicción u otros. Existió diferencia entre el número de consultas, siendo de  $1.1 \pm 0.4$  en período prepandemia, contra  $1.6 \pm 0.7$ ; con una significancia de 0.002 por prueba de U Mann de Whitney. Solamente se dieron altas de seguimiento en el período transpandemia. El principal motivo de cese de atención médica fue de pérdida de seguimiento en un 59% de los pacientes. Correspondiendo por poblaciones, en el período prepandemia, con 88% de los casos de dicho período, contra 40% de la etapa transpandemia.

**CONCLUSIÓN:** No existieron diferencias clínicas, epidemiológicas o de inicio de tratamiento entre los dos grupos analizados. Existió un aumento en el número de casos de tuberculosis diagnosticados en el período transpandemia.

El número de casos aumentó de un total de 25 casos diagnosticados en el período prepandemia a 37 en el período transpandemia, lo que corresponde a un incremento de un 48% en la incidencia.

Las diferencias en el grupo transpandemia fueron el aumento del número de consultas, y reducción en el número de pacientes con pérdida del seguimiento. Solo existieron altas médicas dadas en el grupo transpandemia y en este mismo grupo, hubo incremento del número de decesos, con 75% de los casos.

## ÍNDICE

Resumen	04RESUMEN	
Planteamiento del problema		06
Marco teórico		07
Justificación		32
Objetivos		34
Hipótesis		35
Materiales y métodos		36
Criterios		37
Definición de variables		38
Aspectos éticos		47
Resultados		53
Discusión		66
Conclusiones		71
Referencias bibliográficas		72
Anexos		79

## **Planteamiento del Problema**

Durante la pandemia de COVID-19, originada por la aparición de un nuevo coronavirus, que fue designado como SARS-CoV-2. La política mundial en salud y economía cambió. Debido a este hecho, la atención a la salud de todas las enfermedades fue mermada. Hasta ese momento, enfermedades que eran prioridad de atención para su erradicación como es el VIH o la tuberculosis se vieron afectadas de forma negativa. En el caso de la tuberculosis se presentó por dos situaciones principales: pérdida de atención y seguimiento de personas con este diagnóstico y activación de tuberculosis latente por mecanismos fisiopatológicos del nuevo virus y su tratamiento. Apenas hasta 2021 hubo mejoría en el diagnóstico y seguimiento en algunos de los países afectados, en otros, continua con afección negativa en el número de detección y resolución de los casos. En nuestro país y la población de nuestro hospital no existe documentación epidemiológica que determine este hecho en el período pre y transpandemia, como lo tienen otras regiones. Este trabajo pretendía estudiar los cambios epidemiológicos producidos posterior a la pandemia por COVID-19 y así determinar si hubo cambios en las características de la población que requieran rediseñar la atención de salud de nuestro hospital. Es por lo que pretendíamos responder la siguiente pregunta de investigación.

### **Pregunta de investigación:**

¿Existen diferencias clínicas, epidemiológicas y terapéuticas en los pacientes con infección por M. tuberculosis en el período prepandemia por COVID-19 y los pacientes atendidos en el periodo transpandemia?

## MARCO TEÓRICO

La tuberculosis (TB), es una enfermedad infecciosa transmisible, siendo la principal enfermedad infecciosa en el mundo con relación a mortalidad. Hasta la pandemia de COVID-19, se consideraba el principal agente infeccioso como única causa de enfermedad y muerte. Hasta 2017, se estimaban más de 500 muertes diarias relacionadas a TB.<sup>1-3</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) corresponde a una institución internacional, que según hasta su reporte de 2017. Estaba conformada por 194 estados y dos miembros asociados. Divididas en 139 oficinas y que se dividen de forma global en seis regiones: Región de África con setenta y ocho, Región de las Américas con nueve, Región del Mediterráneo oriental con treinta y seis, en la Región de Europa con cinco, Región del Pacífico occidental con dos y nueve más en Asia Sudoriental.<sup>4</sup>

Por sus características epidemiológicas, la TB fue considerada desde 1993, como una emergencia de salud mundial. Siendo la primera enfermedad infecciosa con este reconocimiento por la OMS.<sup>5</sup> Esta situación se ve reforzada por múltiples factores de riesgo tanto relacionados a la salud como al desarrollo socioeconómico de la población.<sup>1</sup>

Sin tratamiento, se considera que la enfermedad presenta una mortalidad que oscila el 50%.<sup>6</sup> Tan solo se considera que la tuberculosis drogo-resistente y sus variantes, son consideradas una causa del veinticinco al treinta y tres por ciento de las muertes relacionada por la resistencia antimicrobiana.<sup>1-3</sup> Se estimaba hasta 2015, que medio millón de casos de TB eran sepas multidrogoresistente (MTDR).<sup>7</sup> Por su relevancia epidemiológica, en los años 2014 y 2015, se determinaron metas de control y erradicación de la tuberculosis a nivel mundial (*WHO End TB Strategy*) por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y los países miembros de la OMS.<sup>8</sup> Que fueron revisados nuevamente en 2017, en la Primera Conferencia



Magistral de Moscú, actualizando las metas hasta los años de 2030 y 2035. Cuadro

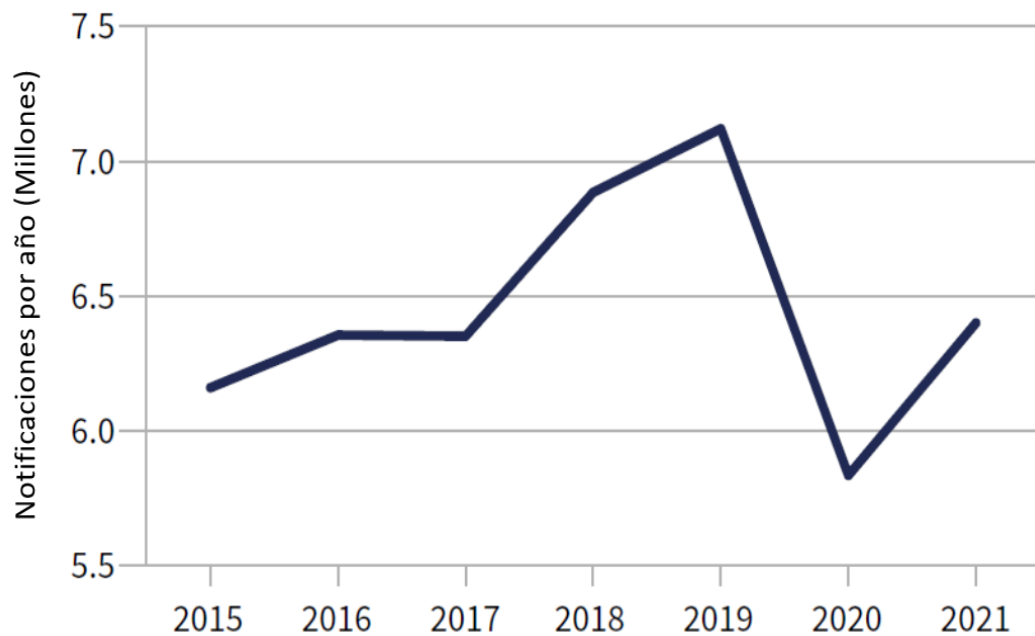
1.<sup>1</sup>

**Cuadro 1.** Una mirada a la Estrategia de erradicación de la TB.<sup>3</sup>

Visión	Un mundo libre de TB Cero muertes, enfermedad y daño por TB.			
Objetivo	Finalizar la pandemia mundial de tuberculosis			
Indicador (comparado con 2015)	Hitos		Objetivos	
	2020	2025	2030	2035
Reducción en el número absoluto de muertes por TB (%)	35	75	90	95
Reducción de la incidencia de TB	20	50	80	90
Hogares con gastos catastróficos asociados a enfermedad por TB	0	0	0	0

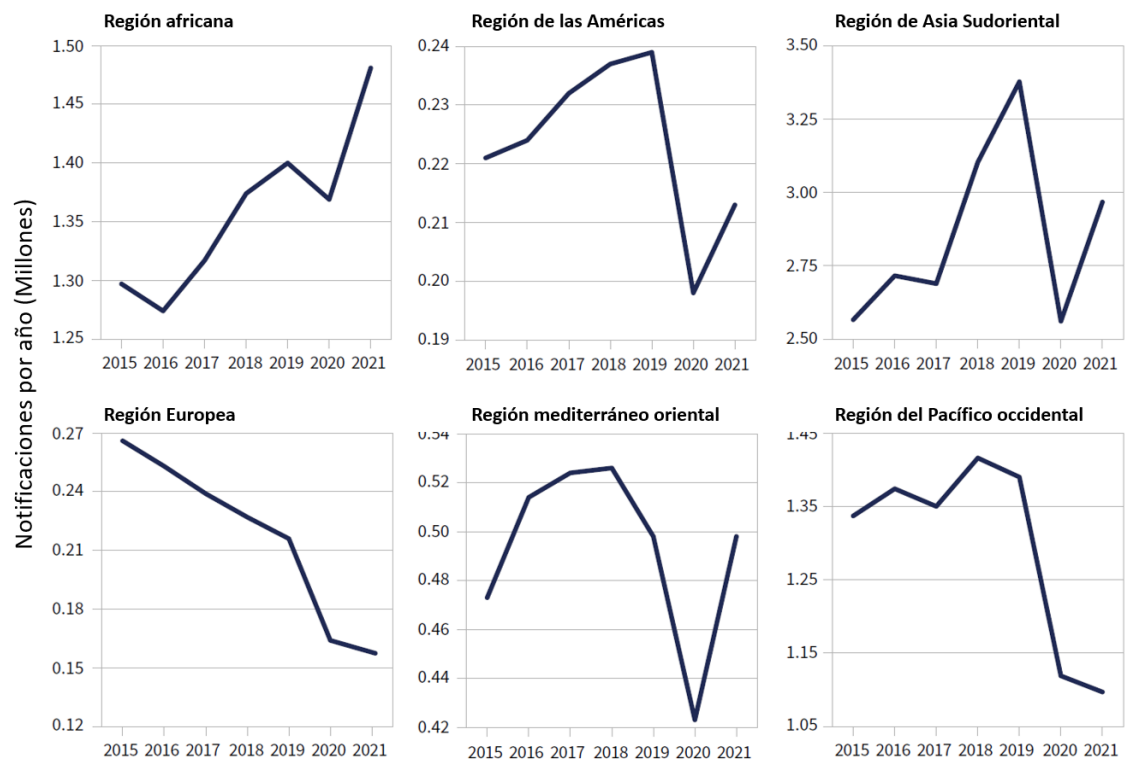
### Tuberculosis y COVID-19

Con el inicio de la pandemia mundial causada por el virus del Sars-CoV-2 en 2019. Se vieron afectados dichas metas a nivel mundial desde entonces. Habiendo modificación desde el diagnóstico hasta el tratamiento de la carga por TB. Causando desde una reducción, estancamiento o inclusive, reversión del progreso obtenido. Gráfico 1.<sup>3</sup>



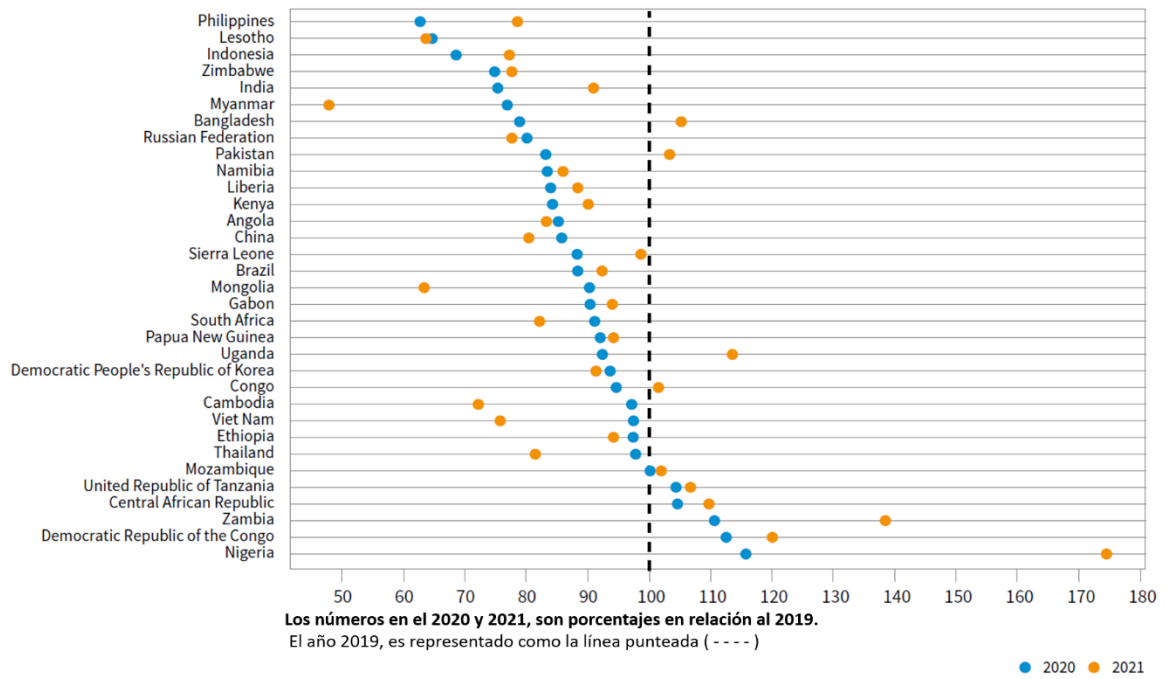
**Gráfico 1.** Tendencia global de nuevos casos notificados con TB, 2015-2021.<sup>3</sup>

Sin embargo, el patrón de reporte no es homogéneo a nivel mundial. En las seis regiones consideradas por la OMS, las diferencias en la incidencia han sido desiguales cuando se comparan entre sí.



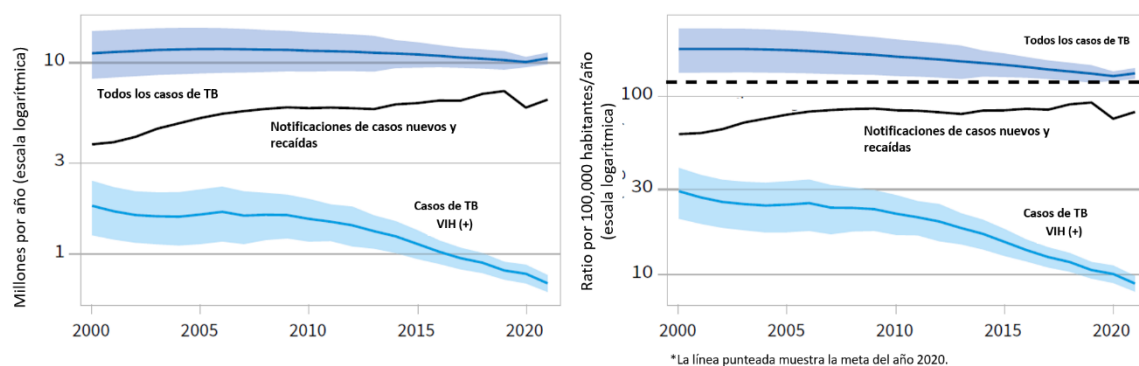
**Gráfico 2:** Tendencia en la notificación de casos recién diagnosticados con TB en las regiones de la OMS, 2015-2021.<sup>3</sup>

Esta heterogeneidad inclusive se presenta en los países que conforman dichas regiones, tal y como se muestra en el Gráfico 3. Una explicación para esta situación son las diferencias geográficas, económicas, políticas de salud para enfermedades respiratorias y capacidad en atención médica durante y posterior a la epidemia de COVID-19, entre otros.



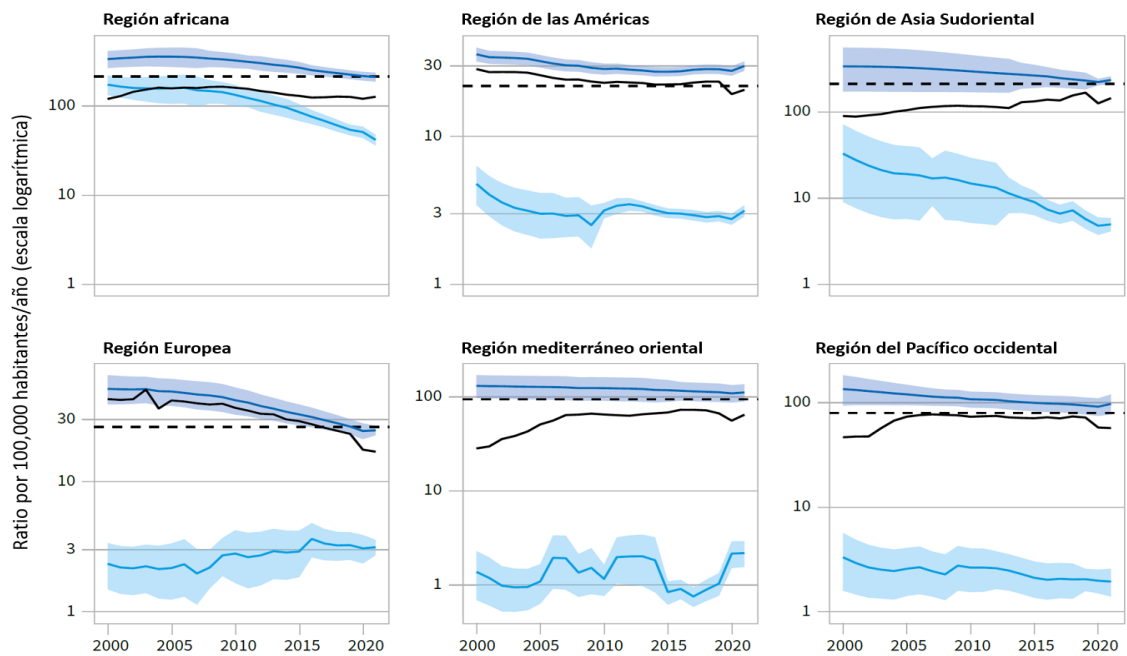
**Gráfico 3:** Notificaciones de caso de personas diagnosticadas de novo con TB en 2020 y 2021 en relación al 2019, en 30 países con alta carga para TB.<sup>3</sup>

Se realizó un modelo estadístico por la OMS, mediante el Colegio Imperial del Reino Unido para estimar incidencia y mortalidad durante la pandemia de COVID-19. Entre los cuales se destacan países de mediano y bajo ingreso como lo son Brasil, China, Colombia, India, Indonesia y México, entre otros. Donde se destaca la disparidad presentada en años posteriores a la pandemia mundial. Además de demostrar que los reportes de casos fueron inferiores a los estimados en todo el globo. (Gráfico 3 y Gráfico 4) (9)



**Gráfico 4:** Tendencia global en el número estimado de casos de TB (izquierda) y la ratio de incidencia (cuadro derecho) 2000-2021. \*Las Áreas con color representan el intervalo de confianza del 95%.<sup>3</sup>

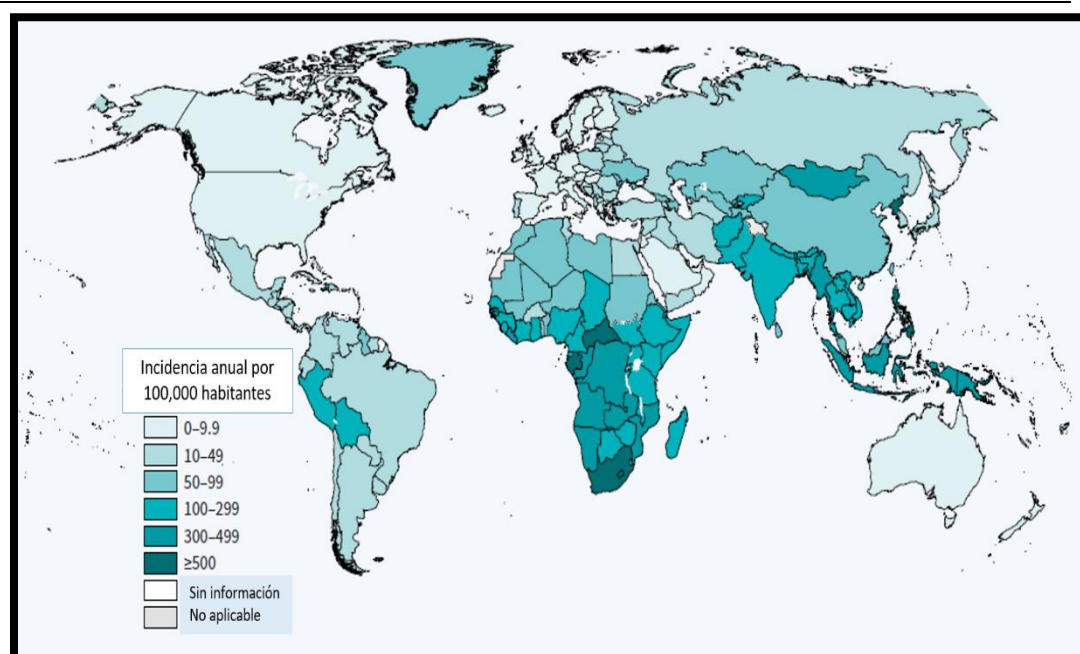
Como se muestra en el Gráfico 4, se esperaba un descenso global de la incidencia de infección por TB. Pero pasó de 10.1 millones (95% IC: 9.5.-10.7 millones) a 10.6 (IC 95%, 9.9-11 millones) del año 2020 al 2021. Y la ratio por cada 100,000 habitantes, tenía un descenso aproximado de un 2% anual. Presentó un incremento del 3.6%. Y salvo la Región africana, la interrupción del progreso fue total, Gráfico 5.<sup>3</sup>



**Gráfico 5:** Tendencia estimada en la incidencia por TB según las regiones de la OMS, 2000-2021.<sup>3</sup>

\*En azul se muestra la ratio de incidencia total y en azul claro, los casos positivos a VIH. Las líneas negras sólidas, corresponden a las notificaciones de casos nuevos y recaídas. La línea punteada muestra la primera meta de la Estrategia para la Erradicación de la Tuberculosis, que era alcanzar una incidencia reducida hasta el 20% en el período del 2015 al 2020. Las áreas sombreadas representan el intervalo de incertidumbre del 95%.<sup>3</sup>

La única información disponible acerca de la incidencia del panorama nacional, en el Reporte Mundial de Tuberculosis 2022. Se encuentra en la Imagen 1. Con una incidencia estimada de 10-49 casos por 100,000 habitantes al año.



**Imagen 1:** Incidencia estimada de TB en 2021.<sup>3</sup>

Hasta ahora, se ha comentado ampliamente la distribución mundial de la incidencia de la Tuberculosis y las metas propuestas por la OMS. Las dificultades añadidas para alcanzarlas se deben a dos factores. La enfermedad y el agente etiológico *per se*. Cuyas propiedades microbiológicas confieren característica de transmisión y resistencia altamente eficientes. La otra es la situación global del sistema de salud por la infección del Sars-COV-2 y su manifestación, el COVID-19. Que también conlleva a una alteración del sistema inmune y su tratamiento más aceptado.

### La tuberculosis, su agente etiológico.

El agente etiológico de la enfermedad es el *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Con el principal medio de contagio es a través del aire: tos, estornudo, escupir, hablar o mediante superficies contaminadas con saliva.

## Complejo *Mycobacterium Tuberculosis*

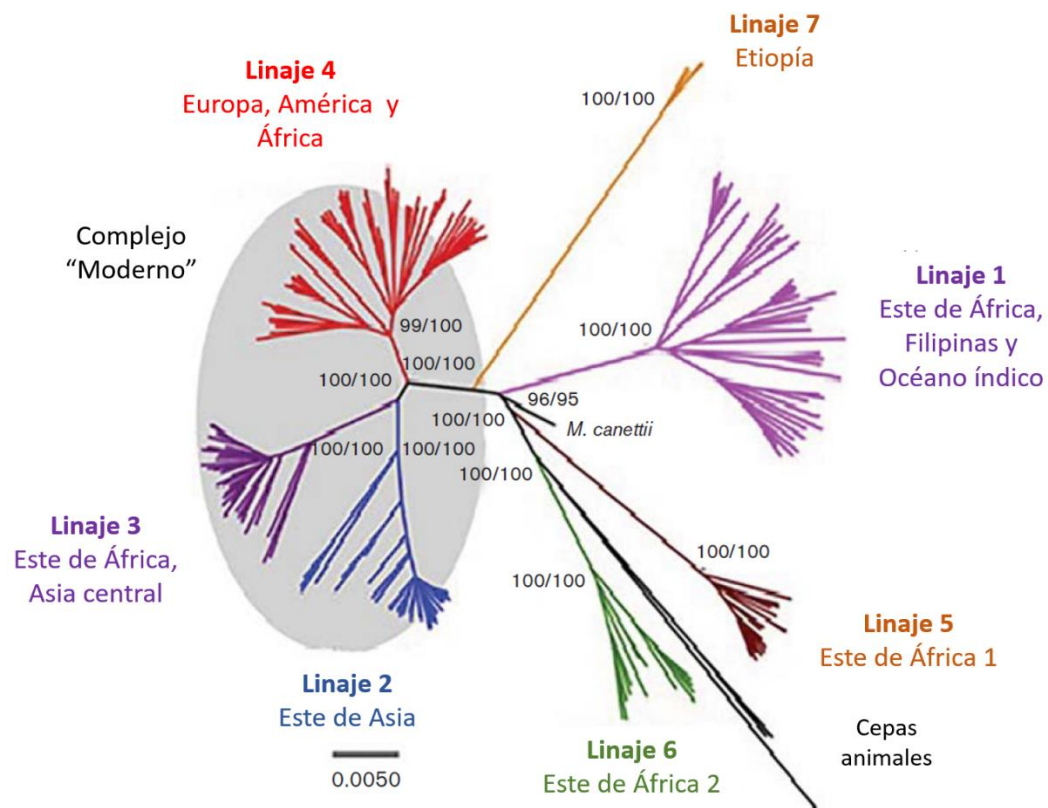
El *Complejo de Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) Incluye múltiples bacterias que comparten secuencias de nucleótidos y al menos 16 secuencias de RNA. Con una homogeneidad tan alta, que apenas alcanza una variedad de nucleótidos de 0.01-0.03%. En este Complejo, donde se incluyen bacterias como *Mycobacterium capare*, *M. pinnipedi*, *M. bovis*; destacan las que afectan a seres humanos, como lo son el *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*.<sup>7</sup> Por lo cual se utiliza el concepto de modelo evolutivo en cuello de botella. Donde hace 20,000 a 35,000 años, existió un ancestro común de esta familia, a partir del cual, hubo ligeras variaciones adaptativas según el entorno en el que cada una tuvo desarrollo.<sup>7, 10, 11</sup>

Para *Mycobacterium tuberculosis*, se ha descrito varios linajes, entre los cuales se enlistan:

1. Este de África, Filipinas y región del Océano Índico.
2. Este de Asia
3. Este de África y Asia Central.
4. Europa, América y África.
5. Este africano 1
6. Este africano 2
7. Etiopía

Siendo los más importantes el 1, 2, 3, 4 y 7, Por su relevancia clínica y epidemiológica. Que comparten características del CMTB ancestral (Tbd1+) junto con linajes "animales" como *M. bovis*, *M. microti* y *M. pinnipedi*, Imagen 2.<sup>10</sup>





**Imagen 2:** Filogenética del Complejo *Mycobacterium* basado en estudios de extensión del genoma. Representación de los linajes 1,2 3, 4 y 7. Se resalta las líneas individuales del linaje 5 y 6, con la posición de *M. canettii* como ancestro común. Los modelos animales representan una rama desarrollada. Los linajes dentro del óvalo gris se le llama “modernos”, al resto se les conoce como “ancestrales” o antiguos.<sup>10</sup>

No se conoce con exactitud la aparición del MTB. Aunque se estima, que la bacteria tuvo su aparición hace más de 70,000 años en humanos. Hay hallazgos sugestivos que es mucho más antigua. Se encontró en un fósil de *Homo erectus*, de hace aproximadamente medio millón de años, lesiones en el hueso frontal sugestivas leptomeningitis, con hallazgos clásicos de los que se suelen ver en infección por TB.<sup>12</sup>

Con relación a su evolución, se era ampliamente aceptada en una de las primeras hipótesis, que el contagio y adaptabilidad de *Mycobacterium tuberculosis* al hombre, se produjo a través de la domesticación de los animales y el compartir el entorno con ellos durante los períodos invernales.<sup>13</sup> Lo que la catalogaría como

una zoonosis. Sin embargo, actualmente se cree que fue un proceso inverso, donde el huésped-reservorio es el ser humano y las mutaciones le permitieron cruzar hacia ciertas especies animales.

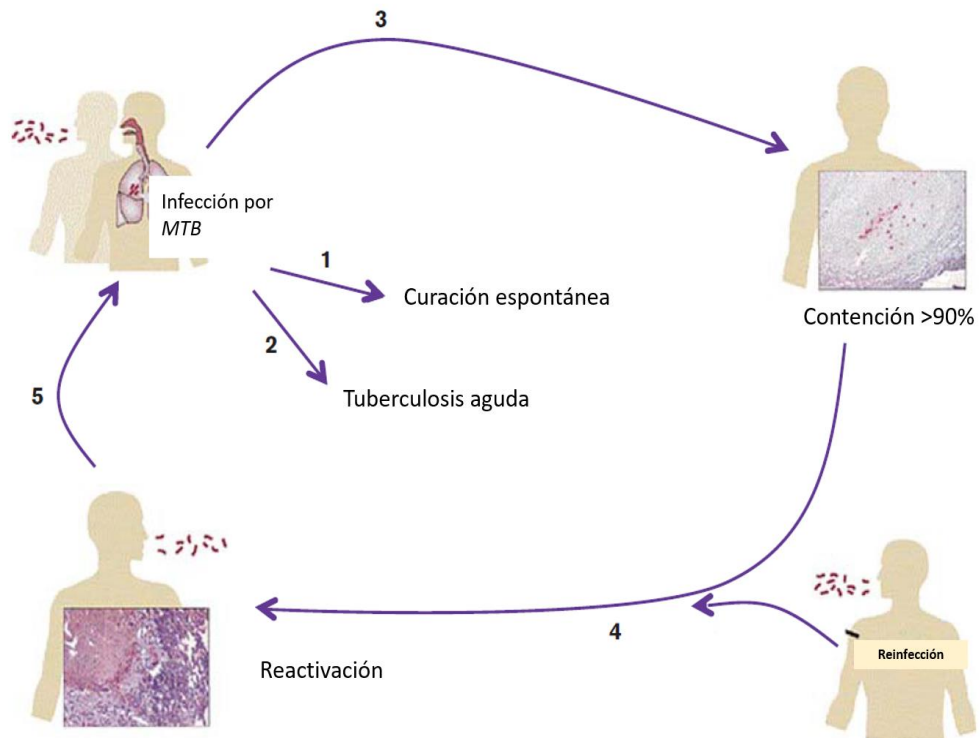
Esta adaptabilidad genética también incluyó los seres humanos, al encontrar similitudes entre las mitocondrias de poblaciones humanas y de bacterias del CMTB en determinadas regiones.<sup>14</sup>

Los mecanismos adaptativos se han perfeccionado hasta considerarse mixtos, presentando capacidad de transmisión aérea, como se presenta en áreas densamente pobladas y latencia que dura décadas, propio de bacterias de entornos con baja población y trasmisibilidad.<sup>15,16</sup> Además de que su capacidad para permanecer asintomática en etapas tempranas de la infección contribuye al retraso en su diagnóstico y tratamiento, lo cual favorece su diseminación. Considerándose por algunos autores, que hasta en un tercio de la población mundial se encuentra infectada.<sup>7</sup>

bacilo es transportado por medio de partículas pequeñas son inhaladas hasta llegar al sitio de infección primaria, generalmente las vías aéreas bajas. Para lo cual se requieren cuatro pasos principales:<sup>7</sup>

1. Fagocitosis del bacilo
2. Multiplicación intracelular del patógeno
3. Fase latente o de contención
4. Activación del patógeno o fase activa.

Existen a su vez diferentes escenarios para la infección por la bacteria, donde destacan varias etapas posibles, Imagen 3.



**Imagen 3:** Ciclo basado en Kaufmann et al. (2006) y Godreuil et al. (2007). Entrada de la MTB por inhalación. Escenarios posibles: 1. Curación espontánea; 2, tuberculosis activa; 3, falta de progreso y entrada a fase latente; 4, activación mediante reactivación, reinfección o ambos; 5, Diseminación y transmisión de MTB.<sup>7</sup>

La estrategia evolutiva de la MTB, a diferencia de otros patógenos, consiste en ser reconocida por el sistema inmune Humano. Los epítomos reconocidos por las células T se mantienen conservadas para lograr precisamente una identificación adecuada.<sup>17</sup> Esto le permite ser fagocitado por los linfocitos T para permitir su diseminación. Además, se ha encontrado que la respuesta inmune local, contribuye a la destrucción tisular que puede originar la formación de granulomas tuberculosos y cavitaciones pulmonares. Esto explicaría hallazgos imagenológicos en pacientes con coinfección por VIH, donde existen menor cantidad de cavitaciones.<sup>7, 18</sup>

Esta habilidad adaptativa, que se ha modificado según las cepas estudiadas. Le ha permitido adquirir ciertas características con ventajas evolutivas. Una de ellas, es que las cepas “modernas” presentan una tasa de virulencia más alta y un periodo de latencia más corto que sus predecesoras.<sup>7, 15</sup>

### Fisiología del *Mycobacterium Tuberculosis*

La regulación metabólica bacteriana en este patógeno es particular. Ya que se debe ser adaptable a múltiples tejidos del cuerpo humano además de ser capaz de acoplarse a sus dos estados principales: latencia y actividad. Cada estado metabólico requiere diferentes sustratos para persistir.

- Regulación metabólica

Co-catabolismo de sustratos de carbón: Mediante la represión catabólica de carbono (CCR, por sus siglas en inglés). Las bacterias comúnmente se encargan de metabolizar la fuente energética de carbono más eficiente para su crecimiento. (19) No obstante, MTB presenta la capacidad de co-catabolizar diferentes estratos de forma simultánea, observando un mejor desarrollo en ambientes con fuentes de carbono mixtos.<sup>20, 21</sup>

Adenosin-Monofosfato Cíclico (cAMP): Es utilizado para la regulación de señales intracelulares. Se demostró por VanderVen B, et al.<sup>22</sup> Que ante la limitación de la exposición al colesterol, se podía inhibir el crecimiento bacteriano. Sin embargo, en adición de acetato esta barrera fue saltada.<sup>22</sup> Por lo cual se sugiere que existen mecanismos de señalización de membrana que podrían tener otros roles para escoger una ruta metabólica.<sup>21</sup>

Reutilización y reciclado metabólico: Se ha demostrado que puede reusar ciertos elementos celulares y de su metabolismo. Por mencionar algunos, de los glicerofosfolípidos, se puede reutilizar la cabeza lipídica por medio de la D,L-3-

glicerol-fosfatasa. Como sustrato de la glicerol-cinasa GlpK. Otro ejemplo, Ante hipoxia, disminuye el consumo de nutrientes e incrementa el catabolismo del micolato de trihalosa, también llamado *factor cuerda*, por su apariencia con una. Para así prepararse para la reiniciación de la biosíntesis de peptidoglucano y reentrar al ciclo celular.<sup>23, 24</sup>

- **Mecanismos de persistencia**

A pesar de las defensas del hospedero dadas por el sistema inmune. Existe la persistencia y capacidad de transmisión hacia un nuevo huésped si el mecanismo de transmisión lo permite.<sup>21</sup> La adaptación de la MTB a la hipoxia, por ejemplo, se encontró que la acumulación de intermediarios de las rutas metabólicas glucolíticas y de la pentosa fosfato, causando descenso del fosfoenolpiruvato e incremento de la trehalosa, un disacárido. Esto le facilita el reinicio de la síntesis de novo de peptidoglucano para la reentrada al ciclo celular y mantener la viabilidad.<sup>21</sup>

- **Homeostasis nutricional**

Se ha identificado a la liasa de isocitrato 1, con un factor clave en el desarrollo bacteriano. Ya que ésta permite la asimilación de la cadena de ácidos grasos como sustrato para la formación de 2-carbono acetil-coenzima A (2-CoA) para lograr la reacción anaplerótica del Ciclo del Ácido Tricarboxílico (CAT) o sus intermediarios gluconeogénicos.

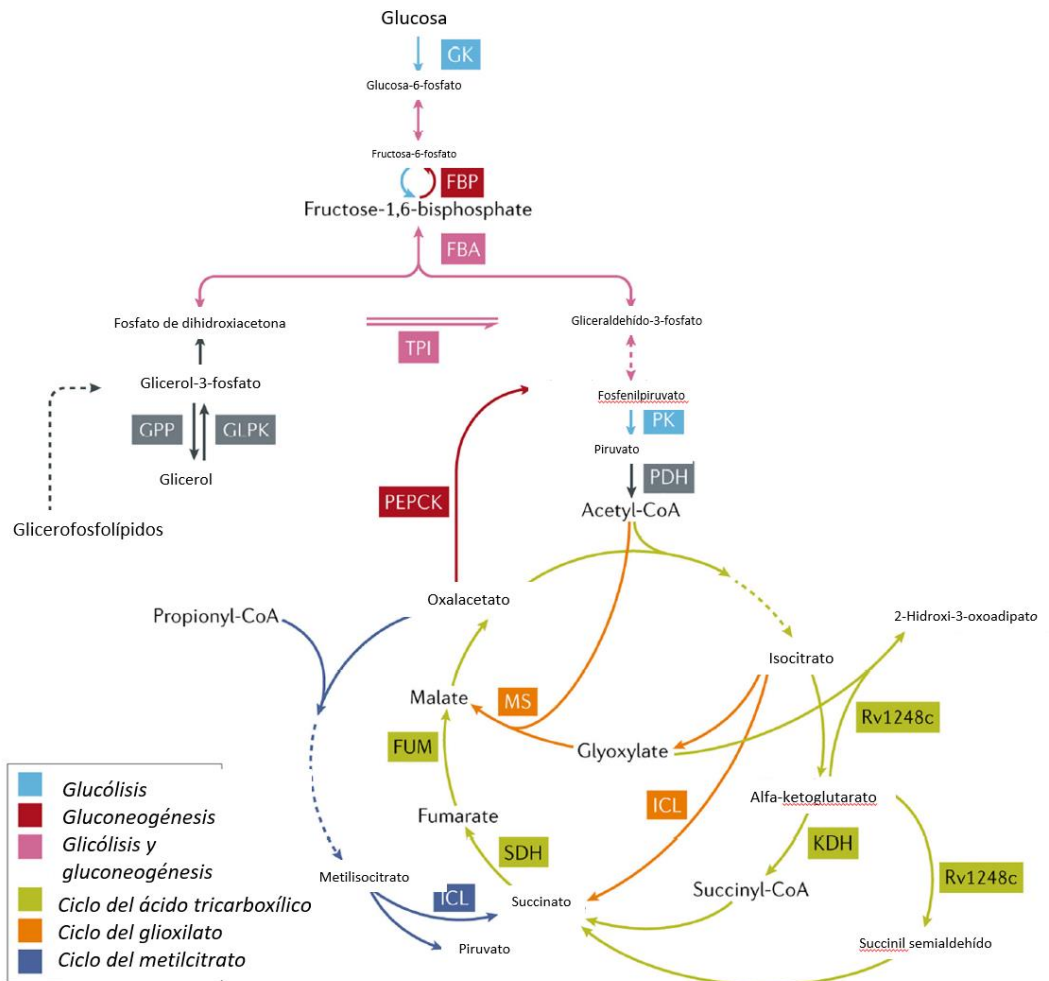
- **Defensa antioxidante**

Estudios familia de las peroxidasas no-hemo, demostraron un sistema de cuatro proteínas NADH-peroxidasa dependiente y peroxinitrito reductasa (PNR-P). Que incluyen componentes del piruvato deshidrogenasa como la E2 y E3 (Dlat) y E3 (Lpd). Los cuales pueden utilizarse en sistema inverso para la descarboxilación

oxidativa de los alfa-cetoácidos o del complejo piruvato deshidrogenasa (AceE) lo cual condicionaría defensa antioxidante mediante la detoxificación de metabolitos.<sup>21</sup>

- **Bioenergía de membrana:**

Considerada una bacteria aerobia obligada, su presencia en localizaciones como lo son su hábitat intracelular o en otros tejidos, donde el ambiente de oxígeno es menor al 1%, cuestionan este hecho. Capaz de sobrevivir en ambientes con una tensión de oxígeno disminuida. Se encontró que la hipoxia induce remodelado metabólico del CAT., produciendo como resultado succinato, que es utilizado para mantener el potencial de membrana. De igual forma, la subunidad de anclaje de membrana, parte del Complejo de succinato deshidrogenasa tiene un rol para mantener la integridad de la barrera. Es por eso que medicamentos modernos como la bedaquilina, inhibidor selectivo de la sintasa de ATP, tienen actividad bactericida al inhibir la cadena respiratoria produciendo óxido nítrico intracelular e inclusive, de formas latentes de la MTB.<sup>25</sup> Diagrama 1.



**Diagrama 1:** Enzimas requeridas para el crecimiento y/o persistencia de *M. tuberculosis*.<sup>25</sup>

Representación del metabolismo del carbón: rutas metabólicas y enzimas claves para MTB. Pasos enzimáticos para la glucólisis se muestran en azul claro. Pasos reversibles de glucólisis/gluconeogénesis en rosa, pasos de gluconeogénesis en rojo, ciclo de la TCA en verde, ciclo del glioxilato en naranja y el ciclo del metilcitrato en azul oscuro. Las rutas del glicerol y de los glicerofosfolípidos están señalizados en gris. GK, Glucocinasa; GPP, glicerol fosfato fosfatasa; FBP, fructosa bifosfatasa; FBA, fructosa bifosfato aldolasa; TPI, triosefosfato isomerasa; PK, piruvato kinasa; PDH, piruvato deshidrogenasa; KDH, ketoglutarato deshidrogenasa; ICL, isocitrato liasa; SDH, succinato deshidrogenasa; FUM, fumarasa; MS, malato sintetasa; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

- **Regulación metabólica de la inmunoreactividad**

La capacidad de mantener un balance entre la tolerancia inmune y la producción de inflamación que inclusive, lleve a necrosis tisular licuefactiva, es otra de sus características basales. Esto se ve facilitado por los lípidos de membrana que corresponden a un sesenta por ciento del peso seco de la membrana de la MTB.<sup>29</sup>

Imagen 2.

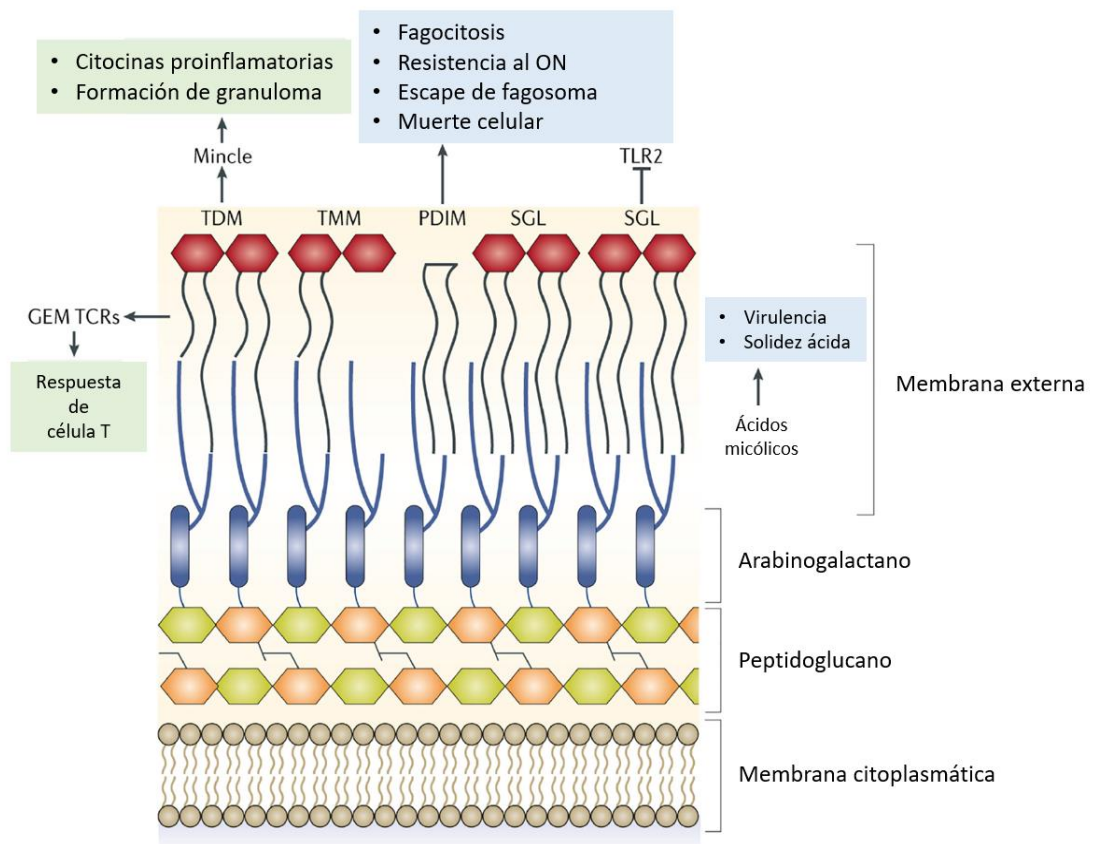
El lípido más abundante es la Trehalosa 6,6'-dimicolato, que activa la lectina tipo C de los macrófagos (GEM), siendo activadora de la respuesta de células T (CTR) de la secreción de la citocina proinflamatoria y que permite seguir el proceso de formación, fibrosis y necrosis de granulomas.<sup>30</sup>

Demostrándose que en entornos de hipoxia, MTB envuelve el monomicolato y el dimicolato de trehalosa, lo que condicionaría una menor respuesta inmune en el hospedero.<sup>31,32</sup> Llevando esto a una mejor capacidad de camuflaje inmunológico para su supervivencia.



- Ácidos micólicos

Están compuestos por dos cadenas: una corta, la beta-hidroxilo y una lateral larga, la alfa-alkil. Los ácidos micólicos están compuestos por moléculas que contienen entre 60 y 90 átomos de carbono. Sirven como determinante antigénico para la reactividad lipídica de la codificación de la línea germinal en humanos relacionados a receptores de células T.<sup>33</sup> Esta adaptabilidad es la que confiere la tolerancia adaptativa en entornos vivos. Se ha demostrado que su alteración en la capacidad adaptativa inhibe la capacidad de infección crónica en modelos murinos. Esto a través del recorte longitudinal de los ácidos micólicos mediante la inhibición de la Beta-ketoacidil-ACP-sintasa.<sup>21, 23, 34, 35</sup>



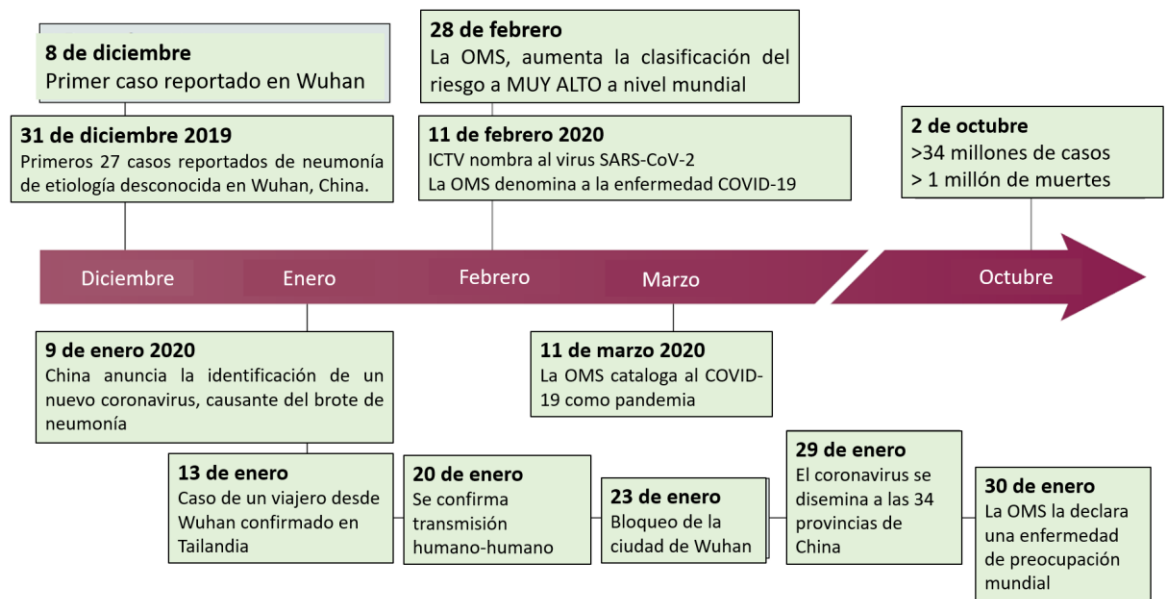
**Imagen 4.** Lípidos de la envoltura celular inmunorreactiva de *M. tuberculosis*. El dimicolato de trehalosa (TDM) activa el receptor de lectina dependiente de  $Ca^{2+}$

inducible por macrófagos (Mincle) para estimulación de secreciones de citocinas y formación del granuloma. Los ácidos micólicos otorgan la solidez a los ácidos de membrana y son cruciales para la virulencia. Las cadenas de ácido micólico son determinados para la reactividad de la lectina tipo C de los macrófagos (GEM), siendo activadora de la respuesta de células T (CTR). EL phtiocerol dimicocerosato (PDIM) contribuye a la virulencia por mecanismos variados, desde estimulación de la fagocitosis, protección contra el óxido nítrico (ON), promueve escape del fagosoma e induce apoptosis de la célula huésped. Los sulfolípidos y sulfoglucolípidos son inmunomoduladores y se requieren para la virulencia. Pueden antagonizar al Receptor 2 tipo Toll (TLR2) y evitar ser reconocido por el sistema inmune.<sup>21</sup>

### SARS-CoV-2 y COVID-19

Los coronavirus son un grupo de virus con trofismo animal. En 2002 y 2012, fueron responsables del síndrome de distrés respiratorio agudo por coronavirus (SARS-CoV-2) y del síndrome de coronavirus del Medio Este (MERS-CoV). Que los convirtieron en una enfermedad de preocupación mundial.<sup>36</sup>

En 2019, un nuevo virus, designado SARS-CoV-2, emergió en la ciudad de Wuhan, China. Causando la enfermedad conocida como *Coronavirus disease-2019* (COVID 19) que por sus características de transmisión aérea, condicionaron que fuera declarada Enfermedad de relevancia clínica a nivel mundial por la OMS, apenas en marzo del año 2020.<sup>37</sup> A menos de 3 meses de haberse identificado. Posteriormente, alcanzando el grado de pandemia. De tal magnitud y relevancia que aún hoy en día, continúa dando oleadas de infección por regiones a nivel mundial. Llegando incluso a considerarse que debe abordarse como una enfermedad endémica.



**Diagrama 2:** Línea del tiempo de eventos clave en brote de COVID-19.<sup>39</sup>

La evidencia clínica permitió de forma inicial, que el COVID-19 se dividiera en 3 grados: grado uno, incubación asintomática con virus detectable o no; grado 2, periodo sintomático no grave y grado 3, síntomas respiratorios graves con alta carga viral.<sup>39</sup> Que puede llevar incluso a falla respiratoria e inclusive multiorgánica.<sup>40</sup>

Conforme hubo avance en el estudio de este nuevo coronavirus. Se encontró evidencia de una asociación estrecha entre la respuesta Inmune adaptativa antígeno-específica (ADIMs) entre las que se destaca el rol de las células CD4, CD8 y B con menor gravedad de la enfermedad. Por lo que se considera que en las células T CD4+ específicas para SARS-CoV-2 tienen un rol vital en la respuesta inmune del hospedero.<sup>39, 41</sup>

Estos linfocitos son activados para convertirse posteriormente en Células T auxiliares (TH1) y así generar Factor estimulador de colonias granulocíticas de macrófagos (GM-CSF). Esto condiciona la producción de monocitos CD14+ y CD16+ con alta expresión de interleucina 6 (IL-6) que acelera el proceso

inflamatorio. Es por ello por lo que se han considerado terapias inmunosupresoras como la dexametasona o inhibidores de la Hialuronato sintetasa 2.<sup>42</sup>

Los cambios inflamatorios residuales en el pulmón posterior a la infección por COVID-19 son similares a los encontrados en la infección por tuberculosis.<sup>43</sup> Por lo cual se considera que la infección produce una exacerbación y aceleración del curso de la enfermedad en la población, considerándose una *sindemia*. Este término aplica a aquellas enfermedades que al presentarse de manera conjunta condicionan una potenciación de los efectos fisiopatológicos de ambas. Anteriormente ya había sido utilizado para la coinfección del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la Tuberculosis.

La pregunta de si la concomitancia de ambas supondría un reto diagnóstico y terapéutica, por sus mecanismos fisiopatológicos y clínica similar, se había considerado desde el 2020.<sup>44</sup> Tal y como se muestra en el Cuadro 2.

**Tabla 1:** Diferencias y similitudes entre tuberculosis y COVID-19<sup>45</sup>

Aspecto específico	COVID-19	TB
Relevancia epidemiológica	Alto impacto	Alto impacto
Transmisión	Transmisión por gotas	Transmisión por gotas
Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre o escalofríos</li> <li>- Tos, disnea o distrés respiratorio</li> <li>- Fatiga, cefalea, mialgias, artralgias</li> <li>- Odinofagia, congestión nasal</li> <li>- Náusea, vómito, diarrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diaforesis nocturna, fiebre o escalofríos.</li> <li>- Tos productiva o sanguinolenta</li> <li>- Tos crónica (mayor a 2 meses)</li> <li>- Fatiga.</li> <li>- Dolor torácico</li> <li>- Pérdida de peso o apetito</li> </ul>
Comorbilidades que incrementan vulnerabilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad renal crónica</li> <li>- Neumopatía crónica</li> <li>- Obesidad</li> <li>- Cardiopatías</li> <li>- Inmunosupresión</li> <li>- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabaquismo</li> <li>- Neumopatía crónica</li> <li>- Alcoholismo/cirrosis</li> <li>- Infección por VIH</li> <li>- Inmunosupresión</li> <li>- DM2</li> </ul>
Prevención	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacunación</li> <li>- Lavado de manos</li> <li>- Sana distancia</li> <li>- Cercado epidemiológico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacunación</li> <li>- Protección personal</li> <li>- Cercado epidemiológico</li> </ul>
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Algunos disponibles para población especial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sí, bien establecido. Continuando investigación y desarrollo de nuevos fármacos.</li> </ul>

Ya se había considerado en una población que estudió a pacientes de China y de India con aumento de células mononucleares en sangre periférica y alveolar, además de factor de transcripción circulante, qué podría empeorar la severidad del

COVID-19.<sup>46,47</sup> Ya que la producción de interferón se ve aumentada y hay una regulación de la respuesta en ambas enfermedades.<sup>48,49</sup>

En una cohorte de 8 países que incluía a Bélgica, Brasil, Francia, Italia, Rusia, Singapur España y Suiza. Se diagnosticó tuberculosis antes que COVID-19 en 53% de los pacientes; COVID-19, antes que tuberculosis en 28%. Y el diagnóstico fue concomitante en 18% dentro de la misma semana. 85.7 pacientes tenían tuberculosis activa. Concluyendo como hipótesis: 1. COVID-19 puede ocurrir antes, simultáneo o posterior al diagnóstico de TB. 2, El rol del COVID-19 en potenciar el desarrollo de la TB activa aún necesita establecerse; 3, el rol de las secuelas de TB en COVID-19 no es claro, potencialmente es un factor de riesgo para peores resultados; 4, se necesitan más estudios para permitir el análisis de las interacciones y los determinantes finales para ambas enfermedades.<sup>50,51</sup>

Siguiendo esta línea de estudio, en otro metaanálisis realizado en China, se encontró que la prevalencia de tuberculosis y COVID-19 tenía un rango entre 0.47 a 4.47%. En los pacientes con COVID-19 grave, la prevalencia era del 1.47% contra el 0.59%.<sup>52</sup>

En otro estudio realizado en Filipinas, encontraron que el riesgo de mortalidad en pacientes con infección concomitante era 2.17 veces mayor que en aquellos que no presentaron COVID-19, además de que presentaron un mayor tiempo de recuperación.<sup>53</sup>

Conforme los avances en el estudio de diagnóstico de la enfermedad COVID-19, se fueron encontrando estudios de diagnóstico bien delimitados que permitieran su identificación. Que de forma conjunta a los ya establecidos para tuberculosis, fueron y son utilizados para confirmar o excluir el diagnóstico de ambas enfermedades, Tabla 2.

**Tabla 2:** Test diagnósticos para *M. tuberculosis* y SARS-CoV-2.<sup>45</sup>

<b>Patógeno</b>		<b><i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>			
Método de diagnóstico	de Cultivo	Microscopía	Molecular (amplificación de ácidos nucleicos)	Test de antígenos	de
Ejemplo de prueba	de Cultivo sólido, BACTEC MGIT	Bacilo positivo a tinción Ziehl-Neelsen	Xpert MTB/RIF	Loopamp BTMC	
Sensibilidad	Estándar de oro	84%	91%	64-80%	
Especificidad	Estándar de oro	98-99%	Cercano al 100%	95-99%	
Tiempo para resultado	Líquido: 1-2 semanas Sólido: 3-8 semanas	Menor a 1 día	Menor a 2 horas	60 minutos	
Muestra	Múltiples tejidos o fluidos	Expectoración	Fluidos corporales	Sangre	
Equipo	Incubadora de cultivos, cabina de seguridad	Microscopio	GeneXpert	Bloque de calefacción	

<b>Patógeno</b>		<b>SARS-CoV-2</b>			
Método diagnóstico	NAAT	Test de antígeno	Serología		
Ejemplo de prueba	PCR/RT-PCR	Aglutinación	Búsqueda de anticuerpos		
Sensibilidad	Hasta 91% en saliva Hasta 98% nasofaríngeo	84-97.6%	Variable		
Especificidad	Estándar de Oro	100%	Variable		

Tiempo para resultado	15 min – 2 días	15 minutos	Varias horas
Equipo	Ciclador térmico, bloque de calefacción	Test de ELISA	Test de ELISA

Hasta este momento de la evolución de ambas enfermedades, se tiene que a nivel mundial, existe un retraso para las metas propuestas por la OMS. Auspiciado por las características de MTB que le han conferido desde la antigüedad, una situación privilegiada para sobrevivir en diferentes medios. Ahora, con la pandemia Mundial, se exploran nuevo sinergismo en esta sindemia, por sus características de transmisión y de presentación clínica. Existiendo un mayor riesgo de contagio y con sintomatología cruzada que puede enmascarar la patología de TB pulmonar e infección por COVID-19. Con relación a la epidemiología nacional y local, se desconoce cuál ha sido el impacto directo sobre la estadística de la población de nuestro medio hospitalario, lo cual dificulta dimensionar sus implicaciones.



## JUSTIFICACIÓN

*MAGNITUD:* Se trata de un problema de salud mundial, con afección de poblaciones humanas de todos los estratos y países, con mayor relevancia en países de vía de desarrollo como México. Según Reporte global de tuberculosis 2022,<sup>3</sup> la incidencia estimada tan solo en 2021 en nuestro país es de 10 a 49 pacientes por cien mil habitantes. A su vez la mortalidad de 2000-2021 se estimó en 62 millones de personas (UI: 55-69) en personas negativas a VIH; y 13 (UI:11-14)

*TRASCENDENCIA:* Es una enfermedad catalogada como causante de gastos catastróficos, como se define a aquellas a las que se les destina más del 20% del ingreso de un hogar. Y no solo esto, a nivel mundial, el costo de los programas de tamizaje, diagnóstico, tratamiento y prevención, conllevan cifras multimillonarias. Tan solo en países de bajo y de medio ingreso, el costo para prevención, diagnóstico y tratamiento en 2021 fue de 4.2 *billion dollars* (BD), el equivalente aproximado de \$77,069,916,000.00 M.N. En los BRICS, suman un total de 2.8 BD, en Camboya y Zimbawe de 0.65 BD y en los 103 países restantes, apenas de 0.9 BD. Sin datos exactos en nuestro país del impacto económico de esta enfermedad.

*VULNERABILIDAD:* Este estudio buscaba realizar una actualización epidemiológica de la población de nuestro hospital. Con base en los expedientes clínicos de nuestra población, aprovechando la situación que representó al ser un hospital de referencia de Enfermedades Respiratorias desde la pandemia de COVID-19, recibiendo traslados estatales aún a la fecha.

*CONTRIBUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN A LA SOLUCIÓN DEL PROBLEMA ESTUDIADO:* Permitió identificar y catalogar a los pacientes según los diferentes puntos objetivos. Para identificar la prevalencia de los

casos en los períodos pre y post pandemia de COVID-19. Describió las características clínicas de nuestra población. Respondió a la pregunta de si existen diferencias epidemiológicas entre ambos y

*FACTIBILIDAD:* Este proyecto pudo realizarse con la revisión de la población atendida en nuestro centro hospitalario, utilizando expediente clínico físico y electrónico, notificaciones y reporte del departamento de epidemiología; base de datos del servicio de anatomía patológica y de laboratorio local (Hospital General Dr. Miguel Silva) y el Laboratorio Estatal de Michoacán. Al ser un estudio retrospectivo, realizado con expedientes clínicos, se considera de riesgo nulo.

## OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

- Analizar las diferencias clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con infección por M. tuberculosis en el período prepandemia por COVID y los pacientes atendidos en el periodo transpandemia

- **Objetivos específicos:**

- 1) Identificar la frecuencia de casos por M. tuberculosis en período de enero de 2017-2019 (prepandemia) y el periodo enero 2020 a diciembre de 2022 (transpandemia) en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”
- 2) Describir las características y diferencias clínicas, epidemiológicas y de tratamiento en la población estudiada en el periodo prepandemia y el periodo transpandemia.

## HIPÓTESIS

- HIPOTESIS NULA
- No hay diferencia en la prevalencia de tuberculosis en la población atendida en el Hospital General Dr. Miguel Silva. Durante el periodo postpandemia comparado con el periodo previo a la pandemia por COVID-19.
  
- HIPOTESIS ALTERNA
- Hay diferencia en la prevalencia de tuberculosis en la población atendida en el Hospital General Dr. Miguel Silva. Durante el periodo postpandemia comparado con el periodo previo a la pandemia por COVID-19.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

#### **Tipo y clasificación del estudio**

Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo.

#### **Universo o población.**

Todos los pacientes ingresados a atención hospitalaria con diagnóstico de infección por M. tuberculosis, de enero de 2017 a diciembre de 2022 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

#### **Muestra.**

Para este estudio se realizará un muestreo tipo no probabilístico, a conveniencia por temporalidad.

#### **Definición de las unidades de observación:**

Los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de ingreso por infección por M. Tuberculosis del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, durante el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2022 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva?”

#### **Definición del grupo control:**

Para este estudio no existió grupo control.

## CRITERIOS

### **Criterios de inclusión:**

- Mayores de 18 años al ingreso hospitalario
- Sexo indistinto
- Contar con diagnóstico confirmado de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

### **Criterios de exclusión:**

- Expedientes incompletos
- Pacientes con neoplasia documentada

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes en los cuales no se constate como seguimiento, al menos una visita semestral consecutiva desde el diagnóstico, a la consulta externa u hospitalización.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Objetivo específico	Variable de estudio	Definición operacional	Clasificación de variable	Unidades de medida
Identificar la prevalencia de casos por M. tuberculosis en período de enero de 2017-2019 (prepandemia) y el periodo enero 2020 a diciembre de 2022 (transpandemia) en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" Describir las características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento en la población estudiada.	Caso confirmado	Registro en expediente clínico de infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Describir las características y diferencias clínicas, epidemiológicas y de tratamiento en la población estudiada en el periodo prepandemia y el periodo transpandemia.	Sexo	Condición orgánica que determina la separación entre hombres y mujeres	Cualitativa Dicotómica	Hombre/Mujer
	Peso corporal	Cantidad de masa que posee un cuerpo humano	Cuantitativa Continua	Kilos (kg)
	Lugar de origen	Sitio donde nació un individuo.	Cualitativa Politómica	Comunidad Pueblo ranchería Municipio Ciudad
	Lugar de residencia	Sitio donde se desarrolló y habita un individuo	Cualitativa Politómica	Comunidad Pueblo Rancheria Municipio Ciudad

	Talla	Altura estimada de un individuo	Cuantitativa Discreta	Centímetros (cm)
	Índice de masa corporal	Peso corporal al cuadrado dividido entre altura	Cuantitativa Continua	Índice
	Alcoholismo	Consumo de alcohol mayor a 120 gramos de alcohol al día para hombres y 60 gramos para mujeres	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Tabaquismo	Consumo de productos con nicotina o tabaco	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Índice tabáquico	Número de cigarrillos fumados al año dividido entre 20	Cuantitativa Continua	Índice
	Drogadicción	Consumo de estupefacientes ilegales	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Hacinamiento	Condición donde el número de ocupantes excede la capacidad de espacio de vivienda; el indicador: 3 personas o más viviendo en una misma habitación.	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Estancia en cárcel	Haber o habitar un centro de reclusión penal o prisión	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Estancia en centro de rehabilitación o anexo	Habitar un centro de desintoxicación para adicciones	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Migrante	Persona que sufrió desplazamiento de su país de origen a otro	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Vacunación con BCG	Aplicación de biológico atenuado, conocido como	Cualitativa Dicotómica	Sí / No



		bacilo de Calmette y Guérin		
	Community Bacillus Exposure (COMBE)	Exposición conocida a formas activas de tuberculosis	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Diabetes mellitus	Diagnóstico como de la enfermedad según los criterios diagnósticos establecidos por la <i>American Diabetes Association</i>	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Infección por VIH	Detección de antígeno por método ELISA o Western-Blot según criterios de la secretaria de Salud y la OMS que confirmen su diagnóstico.	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Infección por hepatitis B	Positividad para antígeno de superficie contra Hepatovirus tipo B	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Infección por hepatitis C	Anticuerpos positivos contra Hepatovirus tipo C	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	COVID-19	Padecer o haber sido diagnosticado con la enfermedad producida por la infección por virus SARS-CoV-2.	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Coinfección bacteriana	Afección infecciosa bacteriana de tejido u órgano diferente a MTB	Cualitativa Dicotómica	Sí / No
	Síndrome infeccioso concomitante	Sistema orgánico del cuerpo humano afectado por una infección	Cualitativa politómica	Respiratorio Piel y tejidos blandos Endovascular Urinario Gastrointestinal Intraabdominal

				Sistema nervioso Osteoarticular
Hepatopatía crónica	Diagnóstico de enfermedad hepática mayor a 3 meses, caracterizada por deterioro de las funciones metabólicas, hormonales o autoinmunes.	Cualitativa Dicotómica		Sí / No
Infección previa por tuberculosis	Haber presentado diagnóstico y/o remisión de la enfermedad	Cualitativa Dicotómica		Si / No
Forma de presentación de la infección por TB	Sitio de infección de tuberculosis activa, determinada por los signos y síntomas propios del sistema afectado	Cualitativa politómica		Sistema nervioso central Pulmonar Ganglionar Gastrointestinal Cardíaco Óseo-articular Urinario Tejidos blandos
Patrón radiológico pulmonar	Pacientes con afección pulmonar y estudio imagenológico compatible con la enfermedad	Cualitativa politómica		Patrón miliar Patrón diseminado Cavitaciones
Prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD)	Aplicación de PPD a nivel intradérmico con reacción. Considerándose positiva con un diámetro mayor de 5 mm en inmunocompetentes y de 10 mm, en inmunocomprometidos.	Cualitativa politómica		Positiva, negativa, No se realizó.
Tinción para bacilos ácido-alcohol	Estudio del esputo con tinción para identificar bacilos	Cualitativa politómica		Positiva, negativa, No se realizó.

	resistentes (BAAR)	ácido-alcohol resistentes		
	Test de la Adenosina Desaminasa (ADA)	Prueba colorimétrica se basa en la cuantificación del amonio que surge como resultado de la acción de la enzima adenosina deaminasa en una muestra a determinar positividad según el punto de corte establecido.	Cualitativa a politómica	Positiva, negativa, No se realizó.
	Cultivo para micobacterias	Estándar de oro para crecimiento de MTB.	Cualitativa a politómica	Positiva, negativa, No se realizó.
	Prueba de GeneXpert	Examen de biología molecular que permite un diagnóstico bacteriológico rápido y ofrece la posibilidad de conocer la susceptibilidad a rifampicina.	Cualitativa a politómica	Positiva, negativa, No se realizó.
	Biopsia compatible	Estudio anatomopatológico de muestra de tejido con cambios inflamatorios compatibles con infección por MTB	Cualitativa a politómica	Positiva, negativa, No se realizó.
	Tratamiento para tuberculosis	Aplicación de esquema terapéutico establecido por la OMS y la SSA para curación de la infección.	Cualitativa a politómica	No se ha implementado o Tratamiento en fase intensiva Tratamiento en fase de sostén Completado
	Conteo leucocitario total	Células hematopoyéticas encargadas en su conjunto del sistema de defensa inmune	Cuantitativa continua	X10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>

	Neutrófilos	Tipo de leucocito especializado de tipo granulocítico encargado de la producción de citocinas proinflamatorias	Cuantitati va discreta	Porcentaje total (%)
	Linfocitos	Tipo de célula leucocítica agranulocítica encargada de las respuestas inflamatorias y de inmunidad celular, así como producción de anticuerpos	Cuantitati va discreta	Porcentaje total (%)
	Aspartato aminotransferasa (AST)	Medición sérica de AST, Enzima aminotransferasa con predominio en tejido hepático, muscular y cardíaco. Cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino de L-aspartato al 2-oxoglutarato.	Cuantitati va discreta	Unidades por litro (U/L)
	Alanina aminotransferasa (ALT)	Medición sérica de ALT, enzima aminotransferasa presente en tejido hepático, cataliza la transferencia de un grupo amino (NH <sub>2</sub> ) de la alanina al ácido alfa-cetoglutarico para así formar el piruvato y el glutamato.	Cuantitati va discreta	Unidades por litro (U/L)
	Deshidrogenasa láctica (DHL)	Medición sérica de DHL, enzima que actúa sobre los lactatos y piruvatos para la Inter conversión el dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN)	Cuantitati va discreta	Unidades por litro (U/L)

Proteínas totales	Medición sérica la cantidad proteica total de albúmina y globulina.	Cuantitativa Continua	Gramos por decilitro (g/dL)
Albúmina	Medición sérica de dicha proteína.	Cuantitativa Continua	Gramos por decilitro (g/dL)
Globulinas	Medición sérica de dichas proteínas no solubles.	Cuantitativa Continua	Gramos por decilitro (g/dL)
Tiempo de protrombina (TP)	Prueba que mide la duración para la formación de un coágulo a partir del plasma. La protrombina es una proteína producida en el hígado.	Cuantitativa Continua	Segundos (Seg)
Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)	Duración estimada de la sangre para formar un coágulo estable.	Cuantitativa Continua	Segundos (Seg)
Bilirrubina total (BT)	Medición sérica de la suma de la bilirrubina directa e indirecta	Cuantitativa Continua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Bilirrubina directa (BT)	Medición sérica de la bilirrubina única con el ácido glucorónico, de características hidrosolubles.	Cuantitativa Continua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Bilirrubina indirecta (BI)	Medición sérica de la bilirrubina no conjugada que es insoluble.	Cuantitativa Continua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Fosfatasa alcalina (FA)	Medición sérica de dicha enzima hidrolasa, responsable de eliminar grupos fosfato de varios tipos de moléculas.	Cuantitativa Discreta	Unidades por litro (U/L)
Tratamiento iniciado	Utilización de fármacos antituberculosos al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Sí / No
Interrupción del tratamiento	Abandono de los fármacos antituberculosos por más de 30 días	Cualitativa dicotómica	Sí / No

	Finalización del tratamiento	Haber concluido el esquema de tratamiento asignado a su caso	Cualitativa dicotómica	Sí / No
	Causa del abandono	Motivo por el cual el paciente dejó de consumir el tratamiento antituberculoso.	Cualitativa politómica	Falta de acceso al tratamiento Pérdida de seguimiento epidemiológico Intolerancia al fármaco Efectos adversos Indicación médica Otros:

### **Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información**

1. Previa autorización del comité de investigación y de jefes de servicio y área, se realizó la revisión de los expedientes clínico de enero de 2017 a diciembre de 2022 que tenían diagnóstico de tuberculosis en el Hospital General “Dr. miguel Silva”.
2. Como metodología para la asignación de los pacientes, se dividieron en dos grupos. El primero, considerado grupo “prepandemia” comprendió aquellos diagnosticados con tuberculosis en el período de 2017 a 2020, donde constaba el registro de la enfermedad en los apartados de: epidemiología, archivo clínico, laboratorio de microbiología, departamento de anatomopatología y/o consulta externa de infectología. El segundo grupo, considerado el grupo transpandemia, fueron considerados a los pacientes que presentaron el diagnóstico de tuberculosis del año 2020 hasta 2022.

3. Los datos para registrar fueron iniciales del paciente, género, antecedentes personales patológicos y no patológicos, presentación clínica, enfermedades y tratamientos actuales, resultados de estudios de laboratorio, imagenológicos, microbiológicos, genéticos, moleculares y anatomopatológicos.
4. Los datos obtenidos se registraron en Excel para posteriormente ser trasladados a programa de análisis estadístico.
5. Se realizó la comparación estadística de los grupos pre y transpandemia, según los objetivos generales y específicos de este proyecto.

**Prueba piloto:**

No se realizó prueba piloto

**Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:**

Las variables no numéricas se expresan como proporción, y las variables numéricas se expresan como media y desviación estándar, o en su caso como máximos y mínimos. Para el análisis de las diferencias entre los grupos se realizó de la siguiente forma: para variables no numéricas se utilizará prueba de Friedman y de T de student. Para variables numéricas se utilizó prueba de U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre los grupos. Se considera estadísticamente significativo un valor de P menor de 0,05.

## ASPECTOS ÉTICOS

Tal como marca la Comisión Nacional de Bioética, bajo el fundamento de que *“La investigación clínica tiene como propósito mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y preventivos así como la comprensión de la etiología y fisiopatología de las enfermedades que afectan al ser humano”*. Este protocolo de investigación fue sometido al comité de bioética e investigación local, tal como se solicita en la Ley General de Salud. Se describe a continuación:

*“Artículo 23.-El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y deberá estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.”* Se procederá a llevar a cabo con total apego a los principios éticos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki, ya mencionada.

Así como a la declaración de Taipéi, revisada por la 67ª Asamblea General de la AMM, Taipéi, Taiwán, octubre 2016. La cual menciona los lineamientos del derecho de confidencialidad de la información de los pacientes. Donde se remarcan los siguientes puntos:

“1. La Declaración de Helsinki establece principios éticos para la investigación médica en seres humanos, incluida la importancia de proteger la dignidad, autonomía, privacidad y confidencialidad de los participantes en la investigación y de obtener el consentimiento informado para utilizar el material biológico humano y la información identificables.



2. En la prestación de atención médica, la información sobre salud es recopilada por los médicos y otros miembros del equipo médico para registrar eventos de salud y ayudar al médico en la atención de su paciente.

3. Esta declaración pretende cubrir la recopilación, el almacenamiento y el uso de la información y el material biológico identificables más allá de la atención individual de pacientes. En conformidad con la Declaración de Helsinki, proporciona principios éticos adicionales para su uso en bases de datos de salud y biobancos. Esta declaración debe leerse en su totalidad y cada uno de sus párrafos debe aplicarse considerando todos los otros párrafos pertinentes.

4. Una base de datos de salud es un sistema para recopilar, organizar y almacenar información. El biobanco reúne material biológico e información asociada. El material biológico se refiere a una muestra obtenida de un ser humano, vivo o muerto, que puede proporcionar información biológica y genética de la persona. Las bases de datos de salud y los biobancos son recopilaciones de personas y poblaciones, ambos producen la misma preocupación sobre la dignidad, autonomía, privacidad, confidencialidad y discriminación.

5. La investigación que utiliza las bases de datos de salud y los biobancos a menudo puede acelerar mucho el mejoramiento de la comprensión de la salud, enfermedades y la eficacia, eficiencia, seguridad y calidad de las intervenciones preventivas, de diagnóstico y terapéuticas. La investigación en salud representa un bien común al servicio del paciente, como también de la población y la sociedad.

6. Los médicos deben considerar las normas éticas, legales y reguladoras para las bases de datos de salud y los biobancos en sus propios países, al igual que las normas internacionales aplicables. Ningún requisito ético, legal o regulatorio nacional o internacional debe disminuir o eliminar ninguna de las protecciones para las personas y las poblaciones estipuladas en esta declaración.

Cuando esté autorizado por la legislación nacional adoptada por medio de un proceso democrático que respeta los derechos humanos, se puede optar por otros procedimientos que protejan la dignidad, autonomía y privacidad de las personas. Estos procedimientos sólo son aceptables cuando se implementen estrictas reglas de protección de la información.

7. Conforme al mandato de la AMM, la declaración está dirigida principalmente a los médicos. La AMM insta a las otras personas que utilizan información o material biológico en las bases de datos de salud y los biobancos a adoptar estos principios.

#### PRINCIPIOS ETICOS

8. La investigación y otras actividades relacionadas con las bases de datos de salud y los biobancos deben ser en beneficio de la sociedad, en particular los objetivos de salud pública.

9. En el respeto de la dignidad, autonomía, privacidad y confidencialidad de las personas, los médicos tienen obligaciones específicas, tanto éticas como legales, como responsables de proteger la información entregada por sus pacientes. El derecho a la autonomía, privacidad y confidencialidad también permite a las personas controlar el uso de la información personal y su material biológico.

10. La confidencialidad es esencial para mantener la confianza y la integridad en las bases de datos y los biobancos. Al saber que su privacidad será respetada, el paciente y el donante se sienten confiados para compartir información personal sensible. Su privacidad está protegida por el deber de confidencialidad de todos los que participan en la manipulación de la información y el material biológico.

11. La recopilación, almacenamiento y uso de la información y el material biológico de las personas capaces de dar su consentimiento informado deben ser voluntarias. Si la información y el material biológico son recopilados para un proyecto de investigación determinado, se debe obtener el consentimiento

específico, libre e informado de los participantes, en conformidad con la Declaración de Helsinki

12. Si la información o el material biológico son recopilados y almacenados en una base de datos de salud o un biobanco para usos múltiples e indefinidos, el consentimiento es sólo válido si las personas involucradas han sido informadas adecuadamente de lo siguiente:

El objetivo de la base de datos de salud o del biobanco.

Los riesgos y costos de la recopilación, almacenamiento y uso de la información y el material. La naturaleza de la información o del material que se recolectará. El procedimiento para la devolución de los resultados, incluidos los descubrimientos accidentales. Las reglas de acceso a la base de datos de salud o al biobanco. Cómo se protege la privacidad. Los arreglos de administración estipulados en el párrafo 21. Que en caso de que la información y el material no se pueda identificar, la persona no podrá saber qué se hace con su información o material, ni tampoco tendrá la opción de retirar su consentimiento. Sus derechos y protecciones fundamentales establecidos en esta declaración y Cuando corresponda, problemas de uso comercial y repartición de beneficios, propiedad intelectual y transferencia de información o material a otras instituciones o terceros países.

13. Además de los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki, cuando las personas que no pudieron dar su consentimiento, cuya información y material biológico fueron almacenados para una investigación futura, logran o recuperan la capacidad de dar su consentimiento, se deben realizar esfuerzos razonables para obtener el consentimiento de dichas personas para continuar con el almacenamiento y uso para investigación de su información y material biológico.

14. La persona tiene derecho a solicitar información sobre sus datos y su uso y recibirla, como también a solicitar las correcciones de errores u omisiones. Las

bases de datos de salud y los biobancos deben adoptar las medidas adecuadas para informar a las personas involucradas sobre sus actividades.

15. La persona tiene derecho, en todo momento y sin represalias, a cambiar su consentimiento o retirar su información identificable de la base de datos de salud y su material biológico de un biobanco. Esto se aplica al uso de la información y los materiales biológicos en el futuro.

16. En casos de una amenaza inmediata grave y claramente identificada, cuando la información anónima no es suficiente, los requisitos de consentimiento pueden suspenderse para proteger la salud de la población. Un comité de ética independiente debe confirmar que cada caso excepcional es justificable.

17. Los intereses y derechos de las comunidades involucradas, en particular cuando son vulnerables, deben ser protegidos, principalmente en cuanto a la repartición de beneficios.

18. Se debe considerar especialmente la posible explotación de la propiedad intelectual. Se deben considerar y definir contractualmente protecciones para la propiedad de los materiales, derechos y privilegios antes de recolectar y compartir el material. Los asuntos de propiedad intelectual deben estar especificados en una política que cubra los derechos de todos los interesados y ser comunicada con transparencia.

19. Un comité de ética independiente debe aprobar la creación de bases de datos de salud y biobancos utilizados para investigación y otros fines. Además, el comité de ética debe aprobar también todo uso de información y material biológico y revisar si el consentimiento otorgado al momento de la recopilación es suficiente para el uso planificado o si se deben tomar otras medidas para proteger al donante. El comité debe tener derecho a monitorear las actividades en curso. Se pueden establecer otros mecanismos de revisión ética que estén conformes al párrafo 6.

Dando entonces un uso correcto a los datos utilizados con estricta confidencialidad de éstos mismos, de acuerdo con la ley federal de protección de datos personales y la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.”

En el caso de la Ley Federal de Salud, se resalta que al tratarse de un proyecto realizado sobre expediente clínico. Se está bajo reglamentación del Título Quinto, Investigación para la Salud, Artículo 100 de dicha ley. La cual comenta lo siguiente:

“Artículo 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

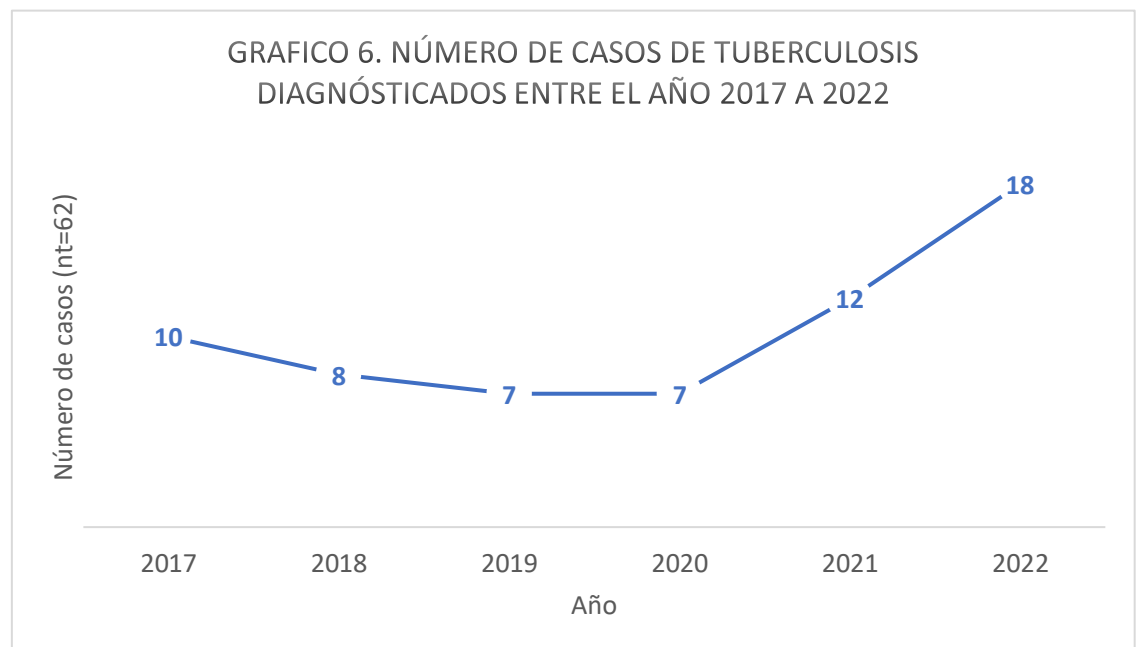
III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.”

Por lo cual se cumplen de manera completa los puntos solicitados por la Sociedad Médica Internacional.

## RESULTADOS

Se encontraron un total de 69 pacientes enlistados con diagnóstico de infección por tuberculosis, en el período de enero 2017 a diciembre de 2022. De los cuales se incluyeron para este estudio, un total de 62 pacientes (89.9%), Gráfico 6.

De los eliminados, los motivos fueron los siguientes: 2 pacientes, no fue concluyente el diagnóstico de tuberculosis; en tres, no se encontró expediente en archivo clínico o electrónico; uno, el diagnóstico definitivo fue cáncer de pulmón y en otro, no coincidía la persona con el expediente. Del período prepandemia, hubo el diagnóstico de 25 (40%) pacientes, en cambio, en el periodo transpandemia, se diagnosticaron 37 (60%) casos de tuberculosis.



Del total de 62 pacientes, 47 (76%) fueron hombres; se tuvo una edad promedio de  $45 \pm 19$  años. En estado de residencia, el mayor número de pacientes atendidos fue Michoacán, 60 pacientes (97%), Jalisco y el Estado de México, 1 pacientes (1.5%) cada uno. En lugar de origen, el lugar predominante fue Morelia, 14 pacientes (22%); Zamora, 4 pacientes (6.4%); Huetamo y Nocupétaro, 3 pacientes (4.8%). En lugar de residencia, el municipio con mayor número de pacientes fue Morelia con 22 (35.5%). Se enlistan en el Cuadro 2 y 3.

**Cuadro 2.** Número de casos por estado de la República mexicana atendidos en el Hospital General de Morelia, durante el período de 2017-2022.

Estado	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Michoacán	60	97
Estado de México	1	1.5
Jalisco	1	1.5
Total	62	100.0

**Cuadro 3.** Número de casos de tuberculosis atendidos por jurisdicción sanitaria en Michoacán, durante el período de 2017-2022.

Jurisdicción	Número de pacientes	Porcentaje (%)
1	24	38.7
2	3	4.8
3	7	11.3
4	11	17.7
5	3	4.8
6	2	3.2
7	5	8.1
8	5	8.1
Otro estado:	2	3.2

En la población estudiada, en relación los antecedentes personales no patológicos, las tres profesiones más comunes fueron: campesino, 16 (26%) pacientes; ama de casa y obrero, con 7 (11%) pacientes cada uno. Del total, 18 pacientes (29%), vivían en hacinamiento; 11 pacientes (18%), fueron migrantes y 10 pacientes (16%), estancia en cárcel actual o antigua. En 36 pacientes, se contaba con registro de vacunación con Bacilo Calmette-Guérin y 7, antecedente de COMBE; El resto, se describe en el Cuadro 4.

**Cuadro 4.** Antecedentes personales no patológicos

Profesión	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Obrero	7	11
Campesino	16	26
Comerciante	3	5
Chofer	4	6
Ama de casa	11	18
Desempleado	5	8
Cocinero	5	8
Otro	7	11
No especificado	4	8
Relacionado a estancia	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Hacinamiento	18	29
Estancia en cárcel	10	16
Centro de rehabilitación	3	5
Migrante	11	18
Relacionados a antecedentes con tuberculosis	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Vacunación BCG	36	58
COMBE	7	11

De las toxicomanías, la más frecuente fue tabaquismo en 38 de los usuarios, con un índice tabáquico promedio de 12 paquetes/año (0.5-55); alcoholismo en 36 pacientes (58%), con una media de consumo de 18 (1-60) años y drogadicción en 20 (30.6%), con un consumo promedio de 9 (1-48) años. El consumo de estupefacientes y drogas, más común en uso solitario, fue de cristal (11.3%), seguido de marihuana en 11.3% y después heroína en 1%. Sin embargo, en el uso de dos o más sustancias ilícitas, fue practicada por 9 de los pacientes (14.5%), (Cuadro 5).



**Cuadro 5. Antecedentes relacionados a toxicomanías.**

Toxicomanía	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Tabaquismo	38	62
Índice tabáquico (Media, mínimo y máximo)	12 (0.5 - 55)	
Alcoholismo	36	58
Años de consumo de alcohol (Media, mínimo y máximo)	18 (1-60)	
Drogadicción	20	30.60
Años de consumo (Media, mínimo y máximo)	9 (1-48)	
Tipo de droga	Número de usuarios (NT)	Porcentaje (%)
Heroína	1	1.6
Marihuana	3	4.8
Cristal	7	11.3
Dos o más	9	14.5

De los diagnósticos de enfermedades concomitantes, 10 pacientes (16%), presentaban diabetes, uno diagnóstico de enfermedad renal crónica y ningún paciente contaba con diagnóstico de hepatopatía. En relación con enfermedades infecciosas, 19 pacientes (30%) presentaron coinfección al ingreso (18 pacientes, del aparato respiratorio y 1 paciente, infección subcutánea). Sólo 4 (6.5%) contaban con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana; un paciente (1.6%) presentó infección por virus de hepatitis B. En el período transpandemia, sólo en 4 de los 37 expedientes, se tuvo registro de haber padecido COVID-19, sin información sobre el uso de esteroide; en los 33 expedientes restantes, no hay información que confirme o niegue haber padecido dicha enfermedad. Cuadro 6.

Cuadro 6.

**Cuadro 6.** Comorbilidades asociadas en la población.

Patología	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Diabetes	10	16
VIH	4	6.5
Hepatitis viral	1	1.6
Enfermedad renal crónica	1	1.6
Hepatopatía	0	0
ERC	0	0
Neoplasia	0	0
Hepatopatía	0	0
Coinfección	19	30
Respiratoria	18	39
Subcutánea	1	1.6
COVID-19	4 de 37	11

De los pacientes captados durante la revisión de 2017 a 2022, hubo un total de 62 pacientes con diagnóstico de tuberculosis. De los cuales, se pudo realizar diagnóstico clínico en 62 (100%), radiológico en 32 (52%), microbiológico en 42 (68%), molecular en 11 (18%) y anatomopatológico en 9 (14.5%). Los aparatos y sistemas afectados más frecuentemente fueron respiratorio en 44 (71%), sistema nervioso central en 6 (9.7%) y gastrointestinal en 4 (6.5%). (Cuadro 7).

**Cuadro 7.** Diagnóstico realizado para tuberculosis según aparato y sistemas afectados.

Diagnóstico compatible	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Clínico	62	100
Radiológico	51	82
Microbiológico	42	68
Molecular	11	18
Anatomopatológico	9	14.5
Sistema o órgano afectado	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Pulmonar	44	71.0
SNC	6	9.7
Gastrointestinal	4	6.5
Ganglionar	3	4.8
Óseo	3	4.8
Dos o más	2	3.2

Las primeras tres características clínicas que presentaron los pacientes antes de solicitar atención médica fueron: astenia y adinamia, 81%; pérdida de peso, 77%,

tos, 69%. Agrupando a su vez, el síndrome consuntivo en 77% de los pacientes, como primer lugar; síndrome febril, en 59% e insuficiencia respiratoria en 24% en segundo y tercer lugar, respectivamente, (Cuadro 8). A su vez, el promedio de semanas de evolución antes de buscar atención médica fue de 32 semanas, con un mínimo de atención: 1 semana; máximo de atención: 215 semanas.

**Cuadro 8.** Signos, síntomas y síndromes presentados al momento del ingreso hospitalario.

Signos y síntomas	Frecuencia (NT)	Porcentaje (%)
Pérdida de peso	48	77
Tos	43	69
Fiebre	37	59
Crecimiento ganglionar	7	11
Astenia y adinamia	50	81
Cefalea	10	16
Disnea	13	21
<b>Síndrome</b>		
Febril	37	59
Consuntivo	48	77
Meníngeo	6	10
Insuficiencia respiratoria	15	24

Durante la estancia hospitalaria, se realizó abordaje diagnóstico con estudios auxiliares, de los cuales el más común fueron imagenológicos, donde se encontró datos compatibles en 51 (82%) de los pacientes, con datos de patrón miliar en 52%, cavitario en 40% y diseminado en 8%. De los estudios de laboratorio y microbiológico utilizados, el más común fue el BAAR en 53 (86%) de los pacientes, de estos, el tipo de muestra más común fue en esputo con 48 (77.4%) del total. Siendo positivas 72% de muestras de BAAR. GeneXpert, positivo en 10 (16%) de los pacientes. En estudio anatomopatológico, se encontraron 10 biopsias de las cuales, 9 tuvieron hallazgos compatibles y solo 3, tuvieron tinción Ziehl-Neelsen positiva. Cuadro 9.

**Cuadro 9.** Estudios complementarios utilizados durante el abordaje de infección por tuberculosis.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hallazgos imagenológicos en pulmón (NT)	51	82
Patrón miliar	32	52
Patrón cavitario	25	40
Patrón diseminado	5	8
PPD	7	11
PPD positivo	2	3
BAAR	54	86
Tipo de muestra		
Espudo	48	77.4
Líquido pleural	2	3.2
Líquido cefalorraquídeo	3	4.8
Otro	1	1.6
Resultado de BAAR (NT 54)		
Negativo	15	28
Positivo +	5	9
Positivo ++	10	19
Positivo +++	24	44
Cultivo positivo	0	0
GeneXpert	10	16
Espudo	6	9.7
Líquido pleural	1	1.6
Líquido cefalorraquídeo	3	4.8
ADA	3	4.8
Anatomopatológico	10	16
Biopsia compatible	9	14.5
Tinción Ziehl-Neelsen	3	4.8

De los 62 pacientes diagnosticados durante este período analizado, 9 habían presentado diagnóstico previo y uso de tratamiento antituberculoso. Sólo 4 pacientes lo habían completado, del restante, dos lo suspendieron por desapego farmacológico; dos más, por suspensión prematura debido a indicación médica y sólo 1, por intolerancia farmacológica. En esta ocasión, se realizó inicio de tratamiento tuberculoso al 100% de los pacientes incluidos. Durante el seguimiento, se obtuvo un promedio de consultas de  $1.4 \pm 0.7$ ; tuvieron una sola

consulta el 72% de los pacientes; el 16%, apenas dos consultas y 12%, tres consultas como máximo. El principal motivo de pérdida del seguimiento se debió en 37 pacientes a no acudir a la siguiente consulta; 7 por defunción intrahospitalaria y 6, por alta médica al concluir esquema antituberculoso. Del total de pacientes, 11 de ellos, aún continuarán consulta médica externa durante 2023. El resto de los datos se observa en el cuadro 10.

**Cuadro 10.** Relación sobre atención de tuberculosis en la población.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Esquema antituberculoso previo	9	14.5
Esquema previo completo	4	6.5
Abandono y causa	5	8
Desapego	2	3
Suspensión prematura	2	3
Intolerancia	1	1
Inicio de tratamiento	62	100
Promedio de consultas (DE)	1.4 ±0.7	
Número de consultas por paciente		
Una	45	72
Dos	10	16
Tres	7	12
Motivo de cese de consulta		
Alta médica	6	10
Pérdida del seguimiento	37	59
Defunción	7	12
Contrarreferencia	1	1
Aún continúa	11	18

De los 62 pacientes incluidos, durante el período prepandemia (2017-2019) se corresponde a un total de 25 (40%) pacientes con diagnóstico de TB; y en el período transpandemia, fue de 37 (60%)

Con relación a las variables clínicas (Cuadro 11). La edad en el grupo prepandemia fue mayor, con  $49.04 \pm 3.7$  contra  $42.29 \pm 3.1$  años del grupo postpandemia. El peso fue de  $60.96 \pm 2.3$  y  $63.35 \pm 1.6$  kilos, respectivamente. La talla de igual forma fue similar, con un  $166.36 \pm 1.5$  cm contra  $163.81 \pm 1.2$ . La tensión arterial del grupo prepandemia fue de  $111.68 \pm 4.5$  contra  $114.29 \pm 2.6$  del grupo postpandemia. La tensión arterial diastólica de  $74.56 \pm 1.9$  vs  $72.03 \pm 1.8$ , así mismo la frecuencia

cardíaca, respiratoria o saturación, mostraron similitud. Ninguna de las variables mostró diferencia estadística entre grupos. (Cuadro 11.)

**Cuadro 11.** Variables Clínicas en la población estudiada.

VARIABLE	N	PRE	N	POST	t	Sig.
		PANDEMIA		PANDEMIA		
		$\bar{X} \pm E.E$		$\bar{X} \pm E.E$		
Edad (años)	25	49.04 ± 3.7	37	42.29 ± 3.1	1.377	.174
Peso (Kg)	25	60.96 ± 2.3	37	63.35 ± 1.6	-.872	.387
Talla (cm)	25	166.36 ± 1.5	37	163.81 ± 1.2	1.282	.205
TAS (mmHg)	25	111.68 ± 4.5	37	114.29 ± 2.6	-.528	.600
TAD (mmHg)						
FC´	25	74.56 ± 1.9	37	72.03 ± 1.8	.927	.357
FR´						
Sat O <sub>2</sub> (%)	25	83.28 ± 2.3	37	84.75 ± 2.2	-.443	.660
T°	25	17.96 ± 0.4	37	18.13 ± 0.4	-.315	.754
	25	92.12 ± 1.1	37	92.27 ± 0.8	-.120	.905
	25	37.07 ± 0.1	37	37.07 ± 0.1	.002	.999

\* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05).  $\bar{X} \pm E.E$  = media ± Error Estándar. TAS, tensión arterial sistólica. TAD, tensión arterial diastólica. FC´, frecuencia cardíaca por minuto. FR´, frecuencia respiratoria por minuto. Sat02%, saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría. T°, Temperatura corporal en grados Celsius.

Las variables de laboratorio no mostraron diferencia estadística a excepción del nivel de deshidrogenasa láctica, cuyos valores fueron 400.68 ± 35.8 contra 244.72 ± 21.6 U/L. (Cuadro 12)

**Cuadro 12** Diferencias laboratoriales entre período pre y transpandemia.

VARIABLE	N	PRE	N	POST	t	Sig.
		PANDEMIA		PANDEMIA		
		$\bar{X} \pm E.E$		$\bar{X} \pm E.E$		
Glucosa (mg/mL)	24	127.20 ± 18.0	35	104.45 ± 6.6	1.377	.174
BUN (mg/dL)	22	13.96 ± 3.2	34	20.09 ± 3.1	-0.872	.387
Cr (mg/mL)	24	1.02 ± 0.28	36	1.01 ± 0.16	1.282	.205
DHL (U/L)	19	400.68 ± 35.8	29	244.72 ± 21.6	3.959	.000*
AST (U/L)	22	32.90 ± 6.8	35	29.75 ± 3.1	.469	.641
ALT (U/L)	22	24.09 ± 4.1	35	30.05 ± 5.1	-0.830	.410
FA (U/L)	23	154.91 ± 26.3	33	141.33 ± 20.2	.416	.679
PCR (mg/L)	16	80.86 ± 23.3	24	120.18 ± 30.5	-0.935	.356
PT (g/dL)	23	6.22 ± 0.24	34	7.44 ± 1.38	-0.715	.478
Albúmina (mg/dL)	23	2.72 ± 0.18	34	3.10 ± 0.15	-1.553	.126
Globulinas (g/dL)	23	3.30 ± 0.24	35	2.99 ± 0.24	.851	.398
B.T. (mg/dL)	23	0.52 ± 0.07	35	0.86 ± 0.20	-1.316	.193
B.D (mg/dL)	23	0.37 ± 0.06	35	12.84 ± 6.92	-1.457	.151
Sodio (mmol/L)	22	131.56 ± 6.30	37	117.35 ± 7.43	1.314	.194
Potasio (mmol/L)	22	9.72 ± 5.77	37	19.16 ± 6.40	-1.000	.322
Cloro (mmol/L)	22	95.15 ± 6.32	35	84.08 ± 6.01	1.216	.229
Calcio (mg/dL)	20	8.04 ± 0.32	32	7.84 ± 0.34	.391	.698
Fósforo (mg/dL)	16	5.15 ± 1.28	31	3.76 ± 0.30	1.379	.175
Magnesio (mg/dL)	15	3.02 ± 1.14	27	3.09 ± 0.72	-0.054	.957
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	24	14.46 ± 4.00	36	10.01 ± 0.72	1.317	.193
Eritrocitos (10 <sup>6</sup> /μL)	24	4.14 ± 0.15	35	5.91 ± 1.55	-0.927	.358
Hemoglobina (g/dL)	22	10.84 ± 0.40	34	14.25 ± 2.42	-1.139	.259
Hematocrito (%)	24	32.67 ± 1.15	36	44.49 ± 9.65	-1.007	.318
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	19	328.60 ± 35.2	29	351.35 ± 39.2	-0.405	.687
Bandas (%)	22	4.26 ± 0.93	35	26.73 ± 19.1	-1.405	.302

Tiempo de protrombina (Seg)	22	14.30 ± 0.42	35	16.01 ± 1.04	-1.199	.237
INR	23	1.06 ± 0.04	33	1.91 ± 0.62	-1.038	.305
Tiempo de tromboplastina parcial (Seg)	16	36.28 ± 1.66	24	37.98 ± 2.24	-.535	.596
VSG (mm/h)	23	34.45 ± 4.03	34	42.33 ± 5.09	-1.229	.235

\* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05)  $\bar{X} \pm E.E$  = media ± Error Estándar

Así mismo en seguimiento, el número de pacientes atendidos en período prepandemia fue de 25, con un número de consultas promedio de  $1.1 \pm 0.4$ . En el período, transpandemia fueron 37 pacientes con un promedio de  $1.6 \pm 0.7$  consultas. Por prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes, se obtuvo un nivel de significancia de 0.002. (Gráfico 7), mientras que la distribución en el motivo de cese de atención obtuvo un valor de 0.133 de significancia, siendo no representativo. (Gráfico 8).



En mortalidad, existieron 2 defunciones atribuibles de 2017 a 2019 contra 6 de 2019 a 2022, las cuales corresponden a un 75% de las defunciones.

El tratamiento fue iniciado en el 100% de los pacientes en ambos grupos. El número de pérdida de pacientes total fue de 36, donde 24 fueron durante el período prepandemia, lo cual conlleva a una disminución del 77%.

Pero solamente se dieron altas médicas en el grupo transpandemia, con 6 casos.

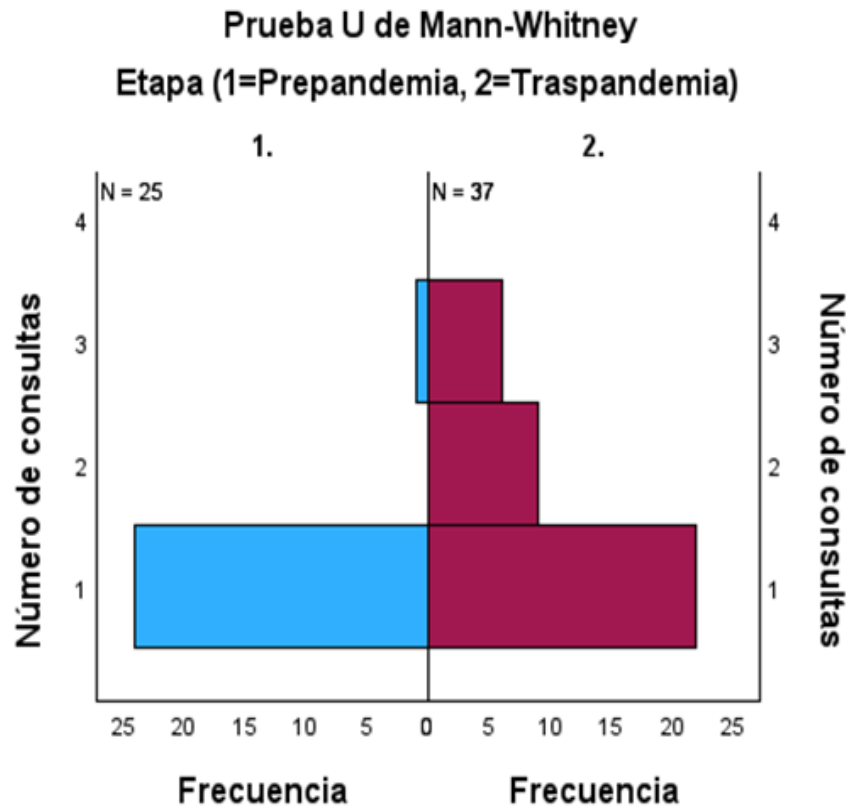


Gráfico 7. Número de pacientes atendidos con diagnóstico de tuberculosis en periodo pre y transpandemia distribuidos por número de consulta.

**Prueba U de Mann-Whitney**  
**Etapa (1, Prepandemia. 2, Traspandemia)**

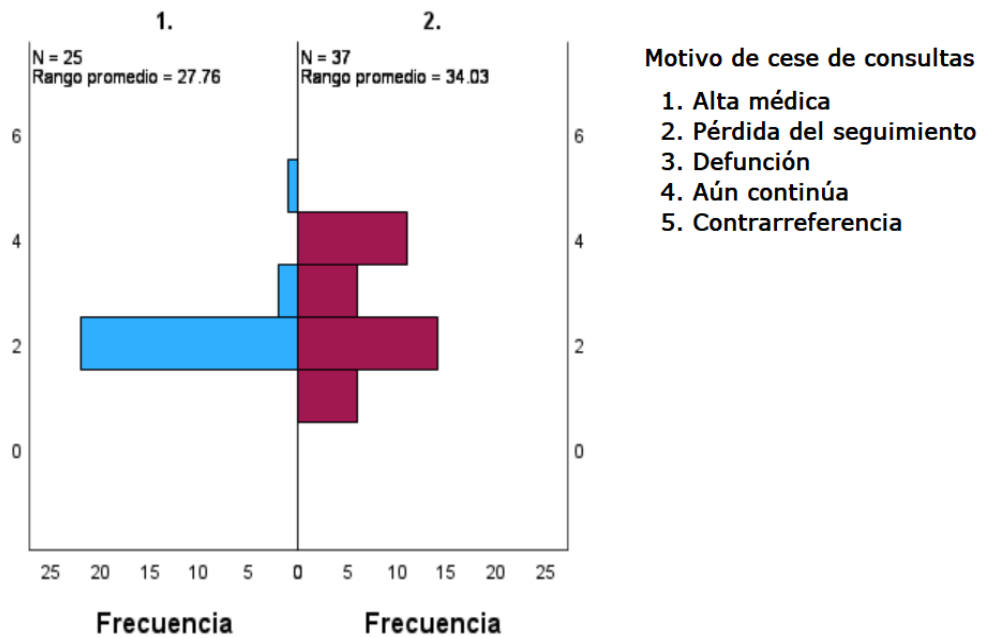


Gráfico 8. Número de pacientes atendidos con diagnóstico de tuberculosis en periodo pre y traspandemia distribuidos por motivo de cese de atención médica.

Así mismo en seguimiento, el número de pacientes atendidos en período prepandemia fue de 25, con un número de consultas promedio de  $1.1 \pm 0.4$ . En el período, traspandemia fueron 37 pacientes con un promedio de  $1.6 \pm 0.7$  consultas. Por prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes, se obtuvo un nivel de significancia de 0.002. (Gráfico 7), mientras que la distribución en el motivo de cese de atención obtuvo un valor de 0.133 de significancia, siendo no representativo. (Gráfico 8).

El tratamiento fue iniciado en el 100% los pacientes pre y traspandemia. En ningún caso, se dio indicación de suspensión temprana del medicamento. Solo fueron dados de alta en 6 pacientes en estos 6 años, correspondiendo todos al grupo traspandemia.

El principal motivo de cese de atención médica fue de pérdida de seguimiento en (36) 59% de los pacientes. Correspondiendo por poblaciones, en el período prepandemia al 88% de los casos de dicho período, contra 40% de la etapa traspandemia. Esto corresponde a una disminución del 77%.

## DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio era buscar la diferencia de las características entre la población pre y transpandemia. Teniendo como hipótesis que hay un aumento de casos de tuberculosis a nivel local y estatal entre ambos períodos. Esto, como se había visto en otros países. Los primeros reportes de sindemia entre TB y COVID-19, fueron publicados en 2020. Los primeros artículos correspondían a Italia, India y una cohorte multinacional.

El total de casos atendidos en nuestro hospital por tuberculosis, fueron en aumento a partir del año 2020. Esto hace contrapeso contra la meta de reducción de incidencia de tuberculosis establecidos por la OMS, ya que durante el período 2015-2025 se tenía como objetivo una reducción del 50% a nivel mundial.<sup>3</sup> En nuestro estudio durante el año 2022, el número de casos aumentaron un 80% de pacientes atendidos con relación al año 2017, y del 157% al año de 2019.

En reducción de mortalidad, se estableció por la OMS como objetivo una reducción global del 75%, y que apenas se ha alcanzado una reducción global estimada en el 5.9%.<sup>3</sup> En nuestra población, en el periodo transpandemia la mortalidad en pacientes con TB fue mayor, ya que aumentó un 200%.

Aunque si bien, esto puede atribuirse a otras comorbilidades, edad avanzada u otras variables clínicas no evaluadas en este estudio. Supone un retroceso en la política de salud del país. Ya se ha mencionado en el último reporte de TB, que durante 2021, el número de casos diagnosticados en algunos países ya habían alcanzado cifras iguales a 2019. Esto correspondía a países de bajo ingreso, como Bangladesh, Congo, Pakistán, Sierra Leona y Uganda.<sup>3</sup> En nuestra población incluso rebasó porcentualmente dichos niveles.

Cuando se analiza las diferencias poblacionales, en el primer reporte internacional realizado acerca de tuberculosis y coinfección con Sars-CoV-2, publicado en 2020 por Tadolini, et al.<sup>50</sup> Del total de pacientes, 13 (28.3%) presentaron antecedente de tuberculosis previo a la infección por COVID-

19; en otros 14 (28.5%), se diagnosticó COVID-19 previo a tuberculosis y en 9 (18%) fueron diagnosticados durante la misma semana. En otro estudio, se realizó la captura de pacientes en un hospital de India,<sup>54</sup> durante el primero de febrero al 14 de junio del 2020, durante estos casi cinco meses, de un total de 1073 pacientes con COVID-19; en 22 (1.1%) pacientes se encontraron datos de tuberculosis, de los cuales en 13 pacientes era TB activa y 9 contaban con antecedente de la enfermedad. En nuestro estudio, existieron 9 casos con registro previo de infección por tuberculosis, de los cuales 6 (56%) corresponden a pacientes atendidos en el período transpandemia. En ninguno de los 6 casos, se tiene registro de haber cursado o no, con COVID-19.

En la primera población estudiada,<sup>50</sup> compuesta por pacientes de 8 países, la edad media fue de 48 (32-69) años. Hombres fueron 40 (81.6%). Con trabajo activo, sólo 14 (29%), vacunación con BCG, sólo hubo registro en 19 de 30 (63%). Y acerca de toxicomanías: alcoholismo en 10 (20.4%) y tabaquismo en 20 (41%). En Italia,<sup>55</sup> de 24 pacientes con tuberculosis activa estudiados, 20 fueron diagnosticados concomitantemente con COVID-19. 12 (60%) de ellos fueron hombres, la media de la edad fue de 39 años (27-47) años. Solo 8 presentaron comorbilidades y 3 pacientes, tenían vacunación con BCG.

En nuestro hospital, se tuvo una edad promedio de  $45 \pm 19$  años, se atendió a 47 (76%) hombres. En profesión, sólo estuvieron desempleados 5 (8%) y no se especificó profesión en 4 (8%). Lo que demuestra similitud entre sexo y edad, no así en profesión. Y con relación a vacunación, 31 (58%) pacientes presentaban vacunación con BCG. Se presentó alcoholismo, en 36 (58%); tabaquismo, 38 (62%) de los pacientes; y drogadicción de cualquier tipo, en 20 (32%). Por lo que demuestra un mayor consumo de tóxicos en frecuencia total y porcentual respecto al reporte de la cohorte internacional, publicada en 2020. La predominancia se mantiene con relación al sexo, siendo predominante en hombres y sólo contrasta en la población de India, donde de 22 pacientes, 20 (90%) fueron mujeres.<sup>54</sup>

No se conoce aún con exactitud la causa que provocó un aumento de casos a nivel mundial.

Aunque puede considerarse multifactorial teniendo en cuenta la complejidad de la enfermedad. Consideramos que el COVID-19, al presentarse con sintomatología respiratoria, condicionó el aumento en el número de estudios radiológicos realizados. Otras hipótesis incluyen activación de tuberculosis latente por la enfermedad o el uso de esteroide, como la dexametasona. Sin embargo, en nuestra población no se encontraron registros en estos pacientes para realizar un subanálisis que permitiera buscar asociación.

El principal cuadro clínico que puede realizar solapamiento entre TB y COVID-19, corresponde a sintomatología respiratoria. Para analizar signos y síntomas, en un estudio realizado por Xiao-Wei,<sup>56</sup> los pacientes habían presentado fiebre en 77%, tos en 81%, expectoración en 56% y cefalea en 34%. En India,<sup>54</sup> se presentaron con fiebre 89%, tos 44% y disnea 33%, pero como resaltan los autores, dichos síntomas se pueden atribuir a COVID-19. Nosotros encontramos fiebre en 59%, tos en 69% y cefalea en 10%. Lo que hace que siga siendo predominante la pérdida de peso como manifestación más común, ya que estuvo presente en un 77% de los casos. Y no fue considerada en ningún otro estudio de los analizados. Esto limita su capacidad para detectar tiempo de evolución de la infección por TB y buscar asociación entre activación de la enfermedad.

Estos cambios multifactoriales, ayudarían a explicar el incremento del 3.1% del año 2020 a 2021, que correspondió pasar de 437,000 (95% UI: 390,000-483,000) a 450,000 (95%, UI: 399,000-501,000) casos.<sup>3</sup> Por aumentar el número de casos de atención médica por signos y síntomas de patología respiratoria.

Nuevamente en el estudio de Tadolini, et al.<sup>50</sup> Se encontró tuberculosis pulmonar en 36 (74%), extrapulmonar en 1 (2%) y mixta en 12 (25%). De las herramientas diagnósticas, se tuvo hallazgos radiológicos en 48 pacientes (98%), siendo lesiones cavitarias en 23 (48%) e infiltrados en 42 (28%).<sup>50</sup> En el estudio de Stochino,<sup>55</sup> de 20 pacientes, sólo 1 tuvo TB

diseminada, 16 tuvieron TB pulmonar y 3 más, tuberculosis al menos 2 sitios. Nosotros encontramos 44 (71%) casos de TB pulmonar, 16 (26%) extrapulmonares y 2 (3,2%) casos con localización mixta. Con lo cual se mantiene que la forma de presentación pulmonar es la de mayor predominancia. Y en relación con los hallazgos radiológicos compatibles en 51 pacientes (82%). De los 51 pacientes con hallazgos radiológicos, 25 estudios de imagen torácica mostraron lesiones cavitarias; 32, lesiones infiltrativas y en 5, lesiones diseminadas a tejidos blandos.

Tadolini, et al. hallaron cultivos positivos en 22 (45%), confirmación por NAAT en 13 (27%) y BAAR en 9 (18.4%).<sup>50</sup> En nuestra población, el estudio por cultivo microbiológico no se anexó al expediente clínico, no se realizó estudio por medio de NAAT y el BAAR, se encontró positivo en 54 (77%) de la población. Además de ello, contamos con reporte por GeneXpert, ADA y reporte de anatomía patológico por biopsia y tinción para bacterias ácido-alcohol resistentes, a diferencia de los otros estudios que sólo consideraron las pruebas de muestras tipo esputo o cultivo BAAR y Cultivo. Por lo cual se reitera que la utilización de otros medios diagnósticos de apoyo no debería ser subestimada en la búsqueda de TB cuando existen factores de riesgo relacionados a la enfermedad.

En el metaanálisis por Ya Gao, en una población total de 2765 pacientes, divididas en 6 estudios, presentaron una prevalencia de tuberculosis como comorbilidad, que iba del 0.37% a 4.47%. Donde dividiendo a los pacientes en riesgo para desarrollo de COVID-19 grave, el odds ratio ponderado fue de 2.1 [0.61-7.18].<sup>53</sup>

El punto principal que motivó esta investigación entre los diferentes grupos era la sindemia originada por tuberculosis y la infección por Sars-CoV-2. Que ya había sido resaltada por diferentes autores en referencia al aumento de la gravedad y mortalidad cuando se presentaban estas dos enfermedades.<sup>44-46,52,53</sup> Lamentablemente, solo existen registros COVID-19 en 4 pacientes, los otros 33 pacientes del período transpandemia no cuentan con registro que confirme o descarte la infección, por lo cual mayores análisis no pudieron ser realizados. Sin embargo, este estudio

permite conocer la panorámica de un centro hospitalario de referencia estatal. Donde se documenta incremento en el número de casos, mejoría en el seguimiento expresada por número de consultas y pacientes egresados. Pero también, aumento en las defunciones.

Como línea de investigación a futuro, se sugiere retomar el énfasis en los factores de riesgo poblacionales ya conocidos, como son exposición a pacientes con tuberculosis (COMBE), hacinamiento, estancia en cárcel o anexo. Además en los futuros casos de TB, una búsqueda de intencionada de infección previa por COVID-19, esto permitiría buscar la asociación entre estas dos enfermedades. Ya que como fue comentado por Cox,<sup>57</sup> las manifestaciones clínicas y el abordaje de ambas patologías comparten similitudes y es debido a esto, que las herramientas diagnósticas y el abordaje se puede facilitar.

## CONCLUSIONES

No existieron diferencias clínicas, epidemiológicas o de inicio de tratamiento entre los dos grupos analizados. Existió un aumento en el número de casos de tuberculosis diagnosticados en el período transpandemia.

El número de casos aumentó de un total de 25 casos diagnosticados en el período prepandemia a 37 en el período transpandemia, lo que corresponde a un incremento de un 48% en la incidencia.

Las diferencias en el grupo transpandemia fueron el aumento del número de consultas, y reducción en el número de pacientes con pérdida del seguimiento.

Solo existieron altas médicas dadas en el grupo transpandemia y en este mismo grupo, hubo incremento del número de decesos, con 75% de los casos.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. First WHO Global Ministerial Conference. FIRST WHO GLOBAL MINISTERIAL CONFERENCE ENDING TB IN THE SUSTAINABLE DEVELOPMENT ERA: A MULTISECTORAL RESPONSE MOSCOW DECLARATION TO END TB. 2017.
2. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Vol. 393, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2019. p. 1642–56.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
4. Organización Mundial de la Salud. WHO presence in countries, territories and areas report 2017. 2017;1.
5. Nathavitharana RR, Friedland JS. A tale of two global emergencies: Tuberculosis control efforts can learn from the Ebola outbreak. *European Respiratory Journal*. 2015 Aug 1;46(2):293–6.
6. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural history of tuberculosis: Duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: A systematic review. Vol. 6, PLoS ONE. 2011.
7. Bañuis AL, Sanou A, Van Anh NT, Godreuil S. Mycobacterium tuberculosis: Ecology and evolution of a human bacterium. Vol. 64, *Journal of Medical Microbiology*. Microbiology Society; 2015. p. 1261–9.
8. Sixty-Seventh World Health Assembly. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after. 2014.

9. Report of a subgroup meeting on methods used by WHO to estimate TB disease burden. WHO Global Task Force on TB Impact Measurement [Internet]. 2022. 1–10 p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
10. M Cristina G, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omaiš B, Marmiesse M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2005;1(1):0055–61.
11. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development [Internet]. Vol. 7. 2007. Available from: <http://infection.thelancet.com>
12. Roberts CA, Pfister LA, Mays S. Letter to the editor: Was tuberculosis present in *Homo erectus* in Turkey? Vol. 139, *American Journal of Physical Anthropology*. 2009. p. 442–4.
13. Bos KI, Harkins KM, Herbig A, Coscolla M, Weber N, Comas I, et al. Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. *Nature*. 2014 oct 23;514(7253):494–7.
14. Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet*. 2013 oct;45(10):1176–82.
15. Gagneux S. Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. Vol. 367, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society; 2012. p. 850–9.
16. Gagneux S. Genetic Diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. In 2013. p. 1–25.
17. Comas I, Chakravarti J, Small PM, Galagan J, Niemann S, Kremer K, et al. Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyperconserved. *Nat Genet*. 2010 jun;42(6):498–503.

18. Kwan C, Ernst JD. HIV and tuberculosis: A deadly human syndemic. Vol. 24, *Clinical Microbiology Reviews*. 2011. p. 351–76.
19. Görke B, Stülke J. Carbon catabolite repression in bacteria: Many ways to make the most out of nutrients. Vol. 6, *Nature Reviews Microbiology*. 2008. p. 613–24.
20. De Carvalho LPS, Fischer SM, Marrero J, Nathan C, Ehrt S, Rhee KY. Metabolomics of mycobacterium tuberculosis reveals compartmentalized co-catabolism of carbon substrates. *Chem Biol*. 2010 Oct 29;17(10):1122–31.
21. Ehrt S, Schnappinger D, Rhee KY. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in *Mycobacterium tuberculosis*. Vol. 16, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 496–507.
22. VanderVen BC, Fahey RJ, Lee W, Liu Y, Abramovitch RB, Memmott C, et al. Novel Inhibitors of Cholesterol Degradation in *Mycobacterium tuberculosis* Reveal How the Bacterium's Metabolism Is Constrained by the Intracellular Environment. *PLoS Pathog*. 2015;11(2).
23. Larrouy-Maumus G, Biswas T, Hunt DM, Kelly G, Tsodikov O V., De Carvalho LPS. Discovery of a glycerol 3-phosphate phosphatase reveals glycerophospholipid polar head recycling in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 9;110(28):11320–5.
24. Eoh H, Wang Z, Layre E, Rath P, Morris R, Branch Moody D, et al. Metabolic anticipation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Microbiol*. 2017 May 22;2.
25. Hartman T, Weinrick B, Vilchèze C, Berney M, Tufariello J, Cook GM, et al. Succinate Dehydrogenase is the Regulator of Respiration in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2014 nov 1;10(11).
26. Watanabe S, Zimmermann M, Goodwin MB, Sauer U, Barry CE, Boshoff HI. Fumarate reductase activity maintains an energized membrane in anaerobic *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2011 oct;7(10).

27. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, Young HH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release. *Science* (1979). 2008 nov 28;322(5906):1392–5.
28. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HWH, Neefs JM, Winkler H, et al. A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Synthase of Mycobacterium tuberculosis [Internet]. 2005. Available from: [www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org)
29. Neyrolles O, Guilhot C. Recent advances in deciphering the contribution of Mycobacterium tuberculosis lipids to pathogenesis. Vol. 91, *Tuberculosis*. 2011. p. 187–95.
30. Ishikawa E, Ishikawa T, Morita YS, Toyonaga K, Yamada H, Takeuchi O, et al. Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. *Journal of Experimental Medicine*. 2009 Dec 21;206(13):2879–88.
31. Stamm CE, Collins AC, Shiloh MU. Sensing of Mycobacterium tuberculosis and consequences to both host and bacillus. *Immunol Rev*. 2015 Mar 1;264(1):204–19.
32. Galagan JE, Minch K, Peterson M, Lyubetskaya A, Azizi E, Sweet L, et al. The Mycobacterium tuberculosis regulatory network and hypoxia. *Nature*. 2013;499(7457):178–83.
33. Takayama K, Wang C, Besra GS. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in Mycobacterium tuberculosis. Vol. 18, *Clinical Microbiology Reviews*. 2005. p. 81–101.
34. Seiler P, Ulrichs T, Banderhann S, Pradl L, Jörg S, Krenn V, et al. Cell-Wall Alterations as an Attribute of Mycobacterium tuberculosis in Latent Infection Downloaded from [Internet]. Vol. 188, *The Journal of Infectious Diseases*. 2003. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>

35. Vilchèze C, Molle V, Carrère-Kremer S, Leiba J, Mourey L, Shenai S, et al. Phosphorylation of KasB Regulates Virulence and Acid-Fastness in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2014;10(5).
36. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
37. World Health Organization. Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). 2020.
38. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. p. 141–54.
39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
40. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020 Aug 20;584(7821):463–9.
41. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):996-1012.e19.
42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1033–4.

43. Falasca L, Nardacci R, Colombo D, Lalle E, DI Caro A, Nicastrì E, et al. Postmortem Findings in Italian Patients with COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases with and without Comorbidities. *Journal of Infectious Diseases*. 2020 Dec 1;222(11):1807–15.
44. Yang H, Lu S. COVID-19 and tuberculosis. *J Transl Int Med*. 2020 Jun 1;8(2):59–65.
45. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. Vol. 27, *Pulmonology*. Elsevier Espana S.L.U; 2021. p. 151–65.
46. Yasri S, Wiwanitkit V. Tuberculosis and novel Wuhan coronavirus infection: Pathological interrelationship. Vol. 67, *Indian Journal of Tuberculosis*. Tuberculosis Association of India; 2020. p. 264.
47. Sheerin D, Abhimanyu, Wang X, Johnson WE, Coussens A. Systematic evaluation of transcriptomic disease risk and diagnostic biomarker overlap between COVID-19 and tuberculosis: a patient-level meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2020 Nov 26; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33269371>
48. Acharya D, Liu GQ, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. p. 397–8.
49. Cliff JM, Kaufmann SHE, Mcshane H, van Helden P, O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: A view from the blood. *Immunol Rev*. 2015 Mar 1;264(1):88–102.
50. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: First cohort of 49 cases. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.

51. Gupta N, Ish P, Gupta A, Malhotra N, Caminero JA, Singla R, et al. A profile of a retrospective cohort of 22 patients with COVID-19 and active/treated tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5).
52. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. Vol. 93, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 194–6.
53. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis*. 2020 Dec 1;52(12):902–7.
54. Gupta N, Ish P, Gupta A, Malhotra N, Caminero JA, Singla R, et al. A profile of a retrospective cohort of 22 patients with COVID-19 and active/treated tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5).
55. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
56. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *The BMJ*. 2020 Feb 1;368.
57. Cox V, Wilkinson L, Grimsrud A, Hughes J, Reuter A, Conradie F, et al. Critical changes to services for TB patients during the COVID-19 pandemic. Vol. 24, *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. International Union against Tubercul. and Lung Dis.; 2020. p. 542–4.

## ANEXOS

### “DIFERENCIAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS EN EL PERIODO PRE Y POST COVID-19. EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

#### Hospital General de Morelia, “Dr. Miguel Silva”. Hoja de recolección de datos

Nombre completo: \_\_\_\_\_ Hoja: ( ) Inicial ( ) Subsecuente Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_

Lugar de origen y residencia: \_\_\_\_\_ Profesión: \_\_\_\_\_ Talla/Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Datos generales	Signos	Pérdida de peso	(Sí/No)	Tos	(Sí/No)	Fiebre	(Sí/No)	Ganglios	(Sí/No)	Número de consulta: 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7 _ 8 _ 9 _ 10 _ 11 _ 12 _ 13 _
	Síntomas	Astenia/Adinamia	(Sí/No)	Cefalea	(Sí/No)	Disnea	(Sí/No)	Tiempo de inicio (Semanas)	(Sí/No)	
	Síndrome	Febril	(Sí/No)	Consuntivo	(Sí/No)	Meníngeo	(Sí/No)	Insuficiencia respiratoria	(Sí/No)	

Antecedentes personales	Alcoholismo (años)	Tabaquismo (IT)	Drogadicción (años)	¿Cuál droga? ¿Qué vía de admin?					
	Hacinamiento	(Sí/No)	Cárcel	(Sí/No)	Anexo	(Sí/No)	Migración	(Sí/No)	
	Vacunación BCG	(Sí/No)	COMBE	(Sí/No)	(Sí/No)	Hacinamiento	(Sí/No)		
	Comorbilidades:	Diabetes	(Sí/No)	VIH	(Sí/No)	Hepatitis B/C	(Sí/No)	Hepatópata	(Sí/No)
		COVID-19	(Sí/No)	Coinfección	(Sí/No) ¿Cuál?	TB previa	(Sí/No)		
Tratamiento esteroideo	(Sí/No) ¿Cuál?	Dosis en mg	¿Cuánto tiempo? (Semanas)	IA	EC	FR / Sat	Temp		

Presentación clínica	SNC (Sí/No)	Pulmonar (Sí/No)	Ganglionar (Sí/No)	Gastrointestinal (Sí/No)	Cardíaco (Sí/No)	Óseo (Sí/No)	Urinario (Sí/No)	Tejidos blandos (Sí/No)	Otro:	
Patrón radiológico	Miliar		Cavitaciones		Diseminado					
Herramientas diagnósticas	PPD (Sí/No)	BAAR (Sí/No)	ADA (Sí/No)	Cultivo (Sí/No) Tipo de muestra:	GeneXpert (Sí/No) Tipo de muestra:		Patología:	Biopsia compatible (S/N)	Tinción ZN (Pos/Neg)	
Presenta al menos 2:	Clínica	(Sí/No)	Radiológica	(Sí/No)	Microbiológica	(Sí/No)	Molecular	(Sí/No)	Anatomo- Patológica (Sí/No)	
Tratamiento	¿Recibe? (Sí/No)		Abandono del Tx (Sí / No)	¿Completo esquema? (Sí / No)	Motivo de abandono del tratamiento:					
Citometría hemática	Leucocitos		Neutrófilos		Bandas		Linfocitos			
	Hemoglobina		Plaquetas							
PFH	AST		ALT		DHL		PT		Alb	Globulinas
	T		TPT		INR		BT		BD	FA

Anexo 1: Hoja de recolección de datos. La cual se realizará con un registro semestral desde el diagnóstico.