



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN LA POBLACIÓN DEL HCSAE DE PETRÓLEOS MEXICANOS DE ENERO DEL 2008 A JULIO DEL 2019. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. KAREN VANESSA SERNA RESÉNDIZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FREDDY RAFAEL DOMÍNGUEZ SOSA

ASESOR DE TESIS:

DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., A JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
Director



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación Enseñanza



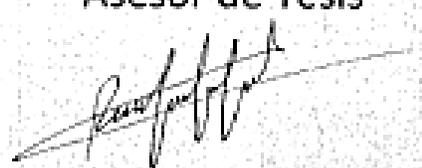
DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
Profesor Titular



DR. FREDDY RAFAEL DOMINGUEZ SOSA
Tutor de Tesis



DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN
Asesor de Tesis



DR. JOSÉ ROBERTO MENDOZA MARTÍNEZ
Asesor Estadístico

Agradecimientos

A mi *Dios*, quién tomó mi mano desde el vientre de mi madre y no la ha soltado a pesar de mis rebeliones. Por enseñarme el orden, la belleza y el propósito en cada átomo, en cada célula, en cada estrella, en cada persona creada. Por enseñarme a ver el mundo a través de la razón y la gracia.

A *Rosa Elena*, mi madre y mi mejor amiga, quien me sigue enseñando que no existe puerta que no se pueda abrir. A *Manuel*, mi padre, quien me sigue enseñando a asombrarme del mundo y tener la ambición de transformarlo. A *Erick*, mi hermano, quien me sigue enseñando que no es cuestión de talentos ni de dones, sino de esfuerzo y constancia.

A *mis profesores*, por reprenderme y consolarme cuando más lo necesité. A *mis pacientes* por permitirme acompañarlos durante su enfermedad, por confiar en que les puedo ayudar, cuando en realidad son ellos quienes me han ayudado a encontrar y a transformar mi alma.

A *José R.*, por recordarme que el mundo necesita locos, y no es tan malo ser uno de ellos.

“Cuando veo tus cielos, obra de tus dedos, la luna y las estrellas que tú formaste, digo: ¿qué es el hombre, para que tengas de él memoria, y el hijo del hombre, para que lo visites”

Sal. 8:3-4

Contenido

I.	Introducción	5
II.	Marco de Referencia	6
III.	Planteamiento del problema	8
IV.	Justificación	9
V.	Objetivos	10
VI.	Material y Métodos	10
VII.	Definición de Variables	12
VIII.	Análisis Estadístico	18
IX.	Resultados	18
X.	Discusión	39
XI.	Conclusiones	50
XII.	Bibliografía	51

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, causada por un grupo de bacterias del orden Actinomycetales de la familia *Mycobacteriaceae*; el complejo *M. tuberculosis* se compone por: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* y *M. pinnipedii*. *Mycobacterium tuberculosis* es el agente mayormente aislado y que causa gran morbi-mortalidad entre la población mundial. ^(1,2)

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) es actualmente la segunda causa infecciosa más común de muerte en adultos en todo el mundo después de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). La Organización Mundial de la Salud estimó que para el 2016 se producirían 6,3 millones de casos nuevos de tuberculosis activa, y se estimaban alrededor de 1.3 millones de muertes en personas no infectadas por el VIH, pero las cifras del año previo superaron esta predicción: En 2015, aproximadamente 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,8 millones murieron. ⁽²⁾

Antes del comienzo de la epidemia de VIH, del 85 al 90% de los casos de tuberculosis notificados se limitaban casi exclusivamente a los pulmones. Actualmente, de los 9272 casos de tuberculosis notificados en los Estados Unidos en 2016, la tuberculosis extrapulmonar representó aproximadamente el 20% de los casos. La enfermedad en ambos sitios al mismo tiempo (tanto pulmonar como extrapulmonar), se informó en el 9,9 % de los casos. ⁽³⁾

La incidencia de tuberculosis en nuestro país, en todas sus formas, del año 2000 al 2016 presenta un promedio de 18,611 casos nuevos por cada 100, 000 habitantes. Igual que a nivel mundial, en México la tuberculosis pulmonar sigue siendo la localización más frecuente representando el 80% de los casos, (hombres 63.5%, mujeres 36.5%). Sin embargo, en los últimos años se ha reportado una incidencia más acentuada en los casos de tuberculosis extrapulmonar. ⁽⁴⁾

La incidencia de tuberculosis extrapulmonar en México, en el año 2016 fue de 4271 casos. Actualmente la localización meníngea es el sitio más frecuentemente reportado de tuberculosis extrapulmonar, representando el 18% (hombres 63.8%, mujeres 36.2%) seguida de un 2% de otras localizaciones (ganglios linfáticos, pleura, sistema genitourinario, tracto gastrointestinal y tejido óseo). ⁽⁴⁾

Esta modificación en la epidemiología de la tuberculosis se ha relacionado, en la mayoría de los casos, no solo a la incidencia del VIH, sino también por el uso de tratamientos de quimioterapia para diversas neoplasias malignas, el uso de agentes biológicos (rituximab, infliximab, etc.), uso crónico de esteroides, los patrones de migración, y la alta prevalencia de enfermedades crónicas (por ejemplo Diabetes Mellitus); todo esto ha desencadenado un aumento en la tasa de incidencia en casos de infección tanto por tuberculosis pulmonar como extrapulmonar.

Marco de Referencia

La proporción de los casos de tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) aumentó alrededor de un 4% del año 1991 al 2001, situación que no se ha modificado en la actualidad y que, pese a lo esperado, va en aumento. Determinar las asociaciones entre las características demográficas, clínicas y la aparición de tuberculosis extrapulmonar es indispensable para establecer las pautas de prevención y tratamiento. ⁽⁵⁾

Clínicamente, la tuberculosis extrapulmonar aún es de difícil reconocimiento debido a la variabilidad clínica con la que cuenta y a que, los diagnósticos a menudo se retrasan por la naturaleza de su reproducción lenta y a su difícil aislamiento. De hecho, características como el VIH y el sexo femenino se han reconocido como factores de riesgo para la diseminación de la tuberculosis a localizaciones extrapulmonares ^(6, 7, 8). En general, aunque se han descrito en varios estudios los factores de riesgo que podrían estar relacionados al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar, ⁽⁷⁻⁹⁾ existen hasta el día de hoy, hallazgos inconsistentes en relación a estos factores debido a la heterogeneidad de estos estudios

⁽¹⁰⁾. ¿Pero, cuál es la evidencia respecto a estas variables?

Click y colaboradores ⁽¹¹⁾, descubrieron que el VIH estaba más asociado con tuberculosis extrapulmonar de cualquier tipo. Se considera que la infección por VIH presenta citoquinas proinflamatorias elevadas de forma crónica lo cual conduce a una disregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (EHHA) ⁽⁶⁾. Varias de estas citoquinas pueden cruzar la barrera hematoencefálica y acceder al sistema nervioso central, modulando la secreción de hormonas. Estos cambios se han estudiado a fondo en el VIH, donde los trastornos de EHHA pueden causar insuficiencia suprarrenal subclínica que conduce a un aumento de la morbilidad y la mortalidad ⁽¹¹⁾. Además, muchos de los medicamentos antirretrovirales también pueden contribuir a la disfunción del eje EHHA. Respecto a la infección por *M. tuberculosis*, se ha informado que los pacientes presentan niveles plasmáticos alterados de cortisol, prolactina, hormona del crecimiento, hormona tiroidea, testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA). En conjunto, los trastornos endocrinos encontrados en pacientes con tuberculosis están relacionados con un empeoramiento del estado clínico y un resultado de enfermedad desfavorable.

En un estudio realizado en Texas, entre 2009 y 2015, se analizaron los datos de vigilancia poblacional de pacientes confirmados con tuberculosis de cualquier localización ⁽¹²⁾, en este estudio se utilizó un análisis de regresión logística para determinar los factores de riesgo para desarrollar tuberculosis extrapulmonar, así como su distribución de subsitio y la mortalidad. Se analizaron 7007 pacientes con tuberculosis pulmonar, 1259 pacientes con tuberculosis extrapulmonar y 894 pacientes con alguna localización extrapulmonar más afectación pulmonar concomitante. Se concluyó que los factores de riesgo para desarrollar tuberculosis extrapulmonar fueron: Edad ≥ 45 años, pacientes VIH positivos, y la enfermedad renal en etapa terminal. La enfermedad renal terminal se asoció con la mayoría de las presentaciones clínicas de tuberculosis extrapulmonar distintas de la localización meníngea y genitourinaria. Los pacientes de edad ≥ 45 años tenían una tasa

desproporcionadamente alta de tuberculosis ósea, mientras que los pacientes nacidos en el extranjero desarrollaron más tuberculosis pleural y los pacientes VIH positivos tenían un aumento de tuberculosis meníngea. ⁽¹³⁾

La enfermedad renal terminal como factor de riesgo para tuberculosis extrapulmonar se ha informado en estudios en Taiwán y en el estado de Georgia, Estados Unidos de Norte América ^(14,15) . Este comportamiento también se ha observado en los pacientes receptores de trasplante de órganos que reciben medicamentos inmunosupresores que se dirigen específicamente a la inmunidad mediada por células T (tacrolimus, sirolimus, etc.). ^(16,17)

Otra consideración importante para el riesgo de tuberculosis ha sido su coexistencia con diabetes. Varios estudios han identificado la diabetes como un factor de riesgo para desarrollar tuberculosis activa y malos resultados del tratamiento antifímico. ⁽¹⁸⁾ Por ejemplo, un estudio en el Reino Unido informó que los pacientes diabéticos tenían un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis de cualquier tipo en comparación con un grupo control. Entre los pacientes sometidos a tratamiento de tuberculosis, los pacientes con diabetes tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos sin diabetes ⁽¹⁹⁾ . Sin embargo, en comparación con el grupo de control, los pacientes diabéticos con tuberculosis tenían una mayor probabilidad de tener tuberculosis pulmonar en comparación con los casos de tuberculosis extrapulmonar. ⁽²⁰⁾

Planteamiento del problema

Aunque existe en la literatura internacional actual evidencia de los factores de riesgo para desencadenar tuberculosis extrapulmonar, no se ha realizado una evaluación en México que corrobore que dichos factores de riesgo aplican a nuestra población. El conocimiento exacto de los factores que influyen en el desarrollo y presentación de esta enfermedad es necesario para establecer estrategias de prevención primaria encaminadas a disminuir la incidencia de esta etiología, lo cual es relevante considerando que es una enfermedad de

baja sospecha diagnóstica, difícil control y altas repercusiones económicas tanto para la institución como para el individuo y su entorno. Algo que podría ser de relevancia en el caso particular de la población derechohabiente de Pemex es que esta población podría tener características adicionales distintas a la población mexicana dependientes de otros servicios de salud como se ha demostrado en otro tipo de enfermedades (por ejemplo, el mejor control de enfermedades crónicas respecto a otras instituciones de salud), lo cual podría dar una clave a oportunidades en las estrategias de salud a nivel nacional.

Por este motivo nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar en la población que acudió al HCSAE durante el periodo comprendido de enero del 2008 a julio del 2019?

Justificación

Aunque se han descrito distintos factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis extrapulmonar, estos hallazgos son variables e inconsistentes según las diferentes regiones y estudios realizados debido principalmente a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, por tanto, podrían no ser del todo aplicables a nuestra población.

En México las políticas de salud en materia de prevención, toman información de poblaciones distintas a la nuestra ya que no existe suficiente evidencia de cuál es la situación real de nuestra población, y por tanto, es necesario establecer en primer lugar: determinar cuáles son los factores de riesgo relacionados al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar, y en segundo lugar, determinar si existe alguna diferencia entre los factores que se relacionan con que una persona desarrolle tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, ya que podríamos estar enfrentándonos a dos poblaciones totalmente distintas. Si existen estas diferencias entre pacientes que desarrollan tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, se contaría con la información necesaria para establecer una

línea de investigación relacionada con el entendimiento de la fisiopatogenia de esta entidad, en segundo término, nos permitiría modificar y diseñar nuevos programas de detección oportuna acorde a las necesidades particulares de cada grupo, y en tercer lugar, nos permitirá diseñar estrategias de prevención dirigidas a incidir en factores modificables, predisponentes y precipitantes, de estas dos entidades.

Objetivos de la Investigación

Objetivo Primario

- Determinar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar (en comparación con los factores de riesgo para tuberculosis pulmonar)

Objetivos Secundarios

- Caracterizar el tipo de población afectada por tuberculosis extrapulmonar
- Caracterizar el tipo de población afectada por tuberculosis pulmonar
- Determinar cuál es la razón de Momios de cada variable estudiada en relación con tuberculosis extrapulmonar
- Determinar cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes en cada grupo

Material y Métodos

Tipo de Estudio

Es un estudio descriptivo retrospectivo de casos y controles

Universo de estudio

Pacientes derechohabientes del sistema de salud de PEMEX con diagnóstico establecido de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar mediante cultivo, tinciones, histopatología y/o biología molecular, etc., que acudieron al HCSAE en el periodo comprendido de enero del 2008 a julio del 2019. Las variables definidas para cada grupo serán obtenidas mediante la búsqueda de éstas en el expediente clínico electrónico del sistema de PEMEX.

Población de estudio

Pacientes derechohabientes del sistema de salud de Pemex que acudieron al menos una vez al Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar entre el periodo de enero del 2008 a julio del 2019.

Los pacientes con tuberculosis confinados a pulmones, se consideraron como casos de tuberculosis pulmonar (serán asignados como controles), mientras que los pacientes cuya enfermedad se extendió a órganos (incluidos pleura y ganglios linfáticos intratorácicos) o tejidos fuera del tórax, incluidos los pacientes que también tenían afectación pulmonar al mismo tiempo que otro sitio fuera de tórax, se consideraron como casos de tuberculosis extrapulmonar (se consideraron los casos).

Criterios de inclusión

Criterio A: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis clínico y/o corroborado mediante cultivo, biopsia, tinciones positivas (Zielh Neelsen, auramina-rodamina, Kinyoun, etc.), Adenosin desaminasa y/o técnicas de biología molecular (PCR, GENEXPERT, etc.) entre el periodo de enero del 2008 a julio del 2019.

Se consideraron como “casos” a todos aquellos pacientes que cumplieron con criterio “A” descrito previamente para la determinación la presencia de *M. tuberculosis* en cualquier localización extrapulmonar

Se consideraron como “controles” a todos aquellos pacientes que cumplieron el criterio “A” descrito previamente para la determinación la presencia de *M. tuberculosis* en cualquier localización pulmonar.

Criterios de exclusión

-Pacientes sin diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo, tanto clínico como mediante cultivo, biopsia, tinciones positivas (ZN, auramina-rodamina, Kinyoun, etc.) y/o técnicas de

biología molecular (PCR, ADA, GENEXPERT, etc.) entre el periodo de enero del 2008 a julio del 2019.

Criterios de eliminación

-Pacientes no derechohabientes de servicio de salud de Pemex

Definición de Variables

Variables Demográficas	Tipo de Variable
Género	Se refiere al conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie, dividiéndolos genotípica y fenotípicamente en masculinos y femeninos. Variable nominal dicotómica.
Edad	(o edad biológica) es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, se expresa como un número entero de años o como un número entero de años y meses. Variable cuantitativa discreta
Lugar de residencia	Variable Nominal, politómica independiente
Lugar de adscripción	Variable Nominal, politómica independiente
Año de diagnóstico de tuberculosis	Variable cuantitativa discreta
Situación laboral al momento del diagnóstico de Tuberculosis (codificación de derechohabiencia).	Nominal, politómica independiente
Estudio paraclínico con el que se efectuó el diagnóstico de	Nominal, politómica independiente

Tuberculosis (cultivo, biología molecular, tinciones, biopsia).	
---	--

Variables Principales Independientes

A) *COMORBILIDADES (todas las comorbilidades consideradas como variables, fueron diagnosticadas con un intervalo de 1 mes a 1 año o más, antes del diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo)*

-Infección por VIH. Se consideraron a aquellos pacientes con diagnóstico por infección por VIH a aquellos que contaron con algún reporte de dicha enfermedad en el Sistema de Pemex, incluso por notas clínicas independientemente de no contar con una prueba convencional de ensayo por inmunoabsorción ligada a enzima (EIA) o confirmada mediante ensayo Western blot, independientemente del conteo de CD4 y de carga viral al momento del diagnóstico de VIH y de haber estado recibiendo o no tratamiento antirretroviral. *Variable nominal dicotómica.*

-Diabetes Mellitus. Se consideraron a aquellos pacientes con diagnóstico de DM a los que contaron con la determinación de una o más de las siguientes: HbA1c >6.5%, glucosa en ayunas >126mg/dl, glucosa posterior a las dos horas de una prueba de tolerancia a la glucosa con 75gramos de glucosa > a 200mg/dl postprandial, o con una determinación de glucosa al azar más síntomas por lo menos 1 mes antes del diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo. También se consideraron aquellos individuos que, contaban con reportes en notas clínicas del diagnóstico de Diabetes Mellitus, aun sin tener reporte de algún estudio paraclínico en el sistema médico electrónico relacionado con este diagnóstico. No se consideraron los años de evolución con DM, o si el paciente estaba con tratamiento o no, o en metas de control de DM. *Variable nominal dicotómica.*

-Hipertensión Arterial Sistémica. Se consideraron a aquellos pacientes con diagnóstico de

HAS a todos aquellos que contaban con registro de dicho diagnóstico en sistema de expediente clínico de Pemex por lo menos un mes antes del diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo, independientemente de recibir o no tratamiento farmacológico y de encontrarse o no en metas de tratamiento. *Variable nominal dicotómica.*

-Enfermedad reumatológica. Se consideraron a aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica a aquellos pacientes que contaban con diagnóstico clínico/serológico/biopsias/inmunofluorescencia de cualesquiera de dichas enfermedades (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, Síndrome de Sorjen, etc.) y que además contara con registro de dicho diagnóstico en sistema de expediente clínico de Pemex por lo menos 1 mes antes del diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo, independientemente de recibir o no tratamiento farmacológico y de encontrarse o no en estatus de “remisión de la enfermedad” o “enfermedad activa” al momento del diagnóstico de Tuberculosis. *Variable nominal dicotómica.*

-Insuficiencia Hepática crónica: Se consideraron a aquellos pacientes con diagnóstico de esta enfermedad a aquellos pacientes que contaban con diagnóstico registrado en el sistema de expediente clínico de Pemex por lo menos 1 mes antes del diagnóstico de tuberculosis, independientemente de la etiología, de recibir o no tratamiento farmacológico y del grado de severidad (clasificación Child-Pug). *Variable nominal dicotómica.*

-Enfermedad renal crónica. Se consideraron a todos los pacientes con ERC a aquellos que presentaron una disminución en la función renal manifestada como una tasa de filtración glomerular $<60 \text{ ml/kg/1.73m}^2$, o como la presencia de daño renal reportado en notas en el Sistema electrónico de Pemex por lo menos en los 3 meses antes del diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica.*

-Paciente receptor de trasplante. Se definió como la transferencia de algún órgano de un

individuo a otro, previo al diagnóstico de tuberculosis, independientemente de que una adecuada funcionalidad o disfunción del órgano trasplantado. *Variable nominal dicotómica.*

-Neoplasia: Se consideró a todo paciente con diagnóstico clínico e histopatológico de cualquier tipo de neoplasia hematológica o no hematológica diagnosticada por lo menos 1 mes antes del diagnóstico de tuberculosis, independientemente del estadio del cáncer y del manejo recibido. *Variable nominal dicotómica.*

-Hipotiroidismo. Se consideró a aquellos pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo a los que contaban con registro de dicho diagnóstico en sistema de expediente clínico de Pemex por lo menos 3 meses antes del diagnóstico de tuberculosis, independientemente de recibir o no tratamiento farmacológico y de encontrarse o no en metas de tratamiento acorde a grupo etáreo al momento del diagnóstico de Tuberculosis. *Variable nominal dicotómica.*

-Anemia. Presencia de una hemoglobina menor a 13mg/dl (en hombres) y 12mg/dl (mujeres) determinada al menos de 12 a 3 meses del diagnóstico de tuberculosis y al momento del diagnóstico de tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), independientemente del patrón de la anemia y/o el grado de severidad. *Variable nominal dicotómica. Variable nominal dicotómica.*

-Hepatitis. Se consideró a todo aquel paciente positivo a esta infección a los que contaban con registro en el expediente electrónico de anticuerpos contra virus de hepatitis C y/o antígeno de superficie de hepatitis B positivo al menos de 12 a 3 meses antes y/o en el tiempo circundante al diagnóstico de tuberculosis.

-Hipoalbuminemia. Se definió como una cifra de albumina menor a 3.5g/dl registrada en el expediente electrónico de Pemex determinado al menos de 12 a 3 meses antes y en una fecha circundante a la fecha de diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica.*

-Hipercolesterolemia. Se definió como una cifra de colesterol total mayor o igual a 200mg/dl *registrado* en el expediente electrónico de Pemex determinado al menos de 12 a 3 meses antes y en una fecha circundante a la fecha de diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica.*

-Hipertrigliceridemia. Se definió como una cifra de triglicéridos mayor o igual a 150mg/dl *registrado* en el expediente electrónico de Pemex determinado al menos c antes en una fecha y circundante a la fecha de diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica.*

- B) *Medicación al momento del diagnóstico de Tuberculosis.*

-Uso de corticoesteroides. Se definió como la prescripción y uso de al menos algún esteroide de cualquier tipo por al menos 1 mes previo al diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica*

-Uso de inmunomoduladores e inmunosupresores. Se definió como la prescripción y uso de al menos algún inmunomodulador y/o inmunosupresor de cualquier tipo por al menos 1 mes previo al diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica*

-Exposición a agentes de quimioterapia. Se definió como la prescripción y uso de al menos algún fármaco para quimioterapia de cualquier tipo por al menos 1 mes previo al diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica*

-Exposición a radioterapia. Se definió como la exposición a cualquier número de sesiones de radioterapia previa al diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica*

-Antibióticos. Se definió como la prescripción (registrada en sistema electrónico en área de “medicamentos” o asentada la prescripción en alguna nota médica) y uso de al menos un antibiótico de cualquier familia por al menos 1 semana previa al diagnóstico de tuberculosis.

Variable nominal dicotómica

C) Otras variables independientes.

-Consumo de tabaco. Definido como a cualquier registro de tabaquismo en notas del Sistema de Pemex independientemente del índice tabáquico y del estado de dicho hábito (es decir activo o suspendido al momento del diagnóstico de tuberculosis). *Variable nominal dicotómica*

-Etilismo: Calificó como “consumo de alcohol” a cualquier registro de este hábito asentado en el expediente electrónico independientemente del total de gramos/alcohol que el individuo acostumbrara a consumir y del estado de dicho hábito (es decir activo o suspendido al momento del diagnóstico de tuberculosis). *Variable nominal dicotómica*

-Exposición a humo de leña. Exposición a humo de leña registrado en expediente electrónico o historia clínica del paciente, independientemente del índice “horas/año” de exposición e independientemente si mantuvieron o no la exposición hasta el momento del diagnóstico de tuberculosis. *Variable nominal dicotómica*

-COMBE. Exposición a algún familiar de cualquier grado y/o conocido con diagnóstico confirmado de tuberculosis, registrado en expediente electrónico o historia clínica del paciente. *Variable nominal dicotómica.*

-Alteraciones previas en estudios de imagen: Se definió como la presencia de cualquiera de las siguientes lesiones descritas (lesión cavitada, granuloma, nódulo pulmonar, derrame pleural, patrón en “semillas de mijo”, y/o áreas de condensación, broncograma aéreo, infiltrado nodular, micronodular o reticular) , en algún estudio de imagen ya sea radiográfico o tomográfico que haya sido tomado ya sea al momento del diagnóstico hasta máximo un año antes del diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo. Variable Nominal, politómica.

Diagnóstico previo de Tuberculosis. Se consideró a cualquier paciente con antecedente de tuberculosis de cualquier tipo previo (pulmonar o extrapulmonar), independientemente de haber completado o no el tratamiento antifímico y de la remisión o no de la enfermedad.

Variable nominal dicotómica

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó de acuerdo al tipo de variable. Las variables nominales fueron analizadas con prueba de independencia de X^2 , así como estadística descriptiva de las variables demográficas. Las variables cuantitativas discretas (edad, plaquetas, etc.) se analizaron con pruebas de significancia, con la prueba de diferencia de medias T de Student, mientras que para las variables continuas (hemoglobina, BUN, urea, creatinina, etc.) se empleó la prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes (para medianas). Para el análisis del objetivo primario se calculó la razón de Momios para cada variable que demostró tener una diferencia significativa entre grupos. Se consideró con significancia estadística una alfa debajo de 0.05. Para el análisis de datos se empleó el Software STATA versión 14.

Resultados

Se realizó un estudio de casos y controles, considerando los criterios de inclusión y exclusión de este estudio, durante el periodo de enero del 2008 a julio del 2019. Se consiguió una muestra final de 92 pacientes (muestra no probabilística a conveniencia), de los cuales 54 (58.69%) contaban con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar (TbP) (grupo control) y 38 (41.3%) pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (TbE) (grupo de casos).

De los pacientes con TbP 38% (20) correspondían a mujeres y 62% (33) a hombres, mientras que los pacientes con TbE 63% (22) correspondían a mujeres y 37% (13) a hombres (Ver

Tabla 3 y Figuras 1 y 2). El promedio de edad al diagnóstico para TbP fue de 52.5 ± 16.2 años, mientras que para TbE fue de 53.4 ± 14.1 años (Tabla 1), sin diferencias entre ambos grupos. El 25% correspondía a trabajadores activos, el 27.17 % a trabajadores jubilados y el 47.82% a familiares afiliados. Respecto a la distribución por lugar de adscripción se encontró que los tres primeros lugares con pacientes con mayor incidencia, tanto con TbP como con TbE fueron el Hospital Central Sur, Minatitlán y Puebla (Ver Tabla 2 y Gráfica 1). El lugar en donde se encontró una mayor cantidad de pacientes con tuberculosis extrapulmonar fue Minatitlán (9 casos, ver Gráfico 2). El tipo de tuberculosis extrapulmonar mayormente reportada fue la tuberculosis genitourinaria, seguida de la tuberculosis ganglionar y posteriormente, de sistema nervioso central, en orden descendente de mayor a menor (Ver Gráfico 3).

Tabla 1. Características demográficas (Edad)

	Tuberculosis Pulmonar			p*	Tuberculosis Extrapulmonar			p*	P global*
	Global	Mujer	Hombre		Global	Mujer	Hombre		
Edad	52.5	52.3	52.6	0.9449	53.4	52.4	55.4	0.6020	0.7967
Dx	± 16.2	± 15.4	± 17		± 14.1	± 14.6	± 14.8		

*Significancia para la prueba de diferencia de medias T de Student.

Figura 1.

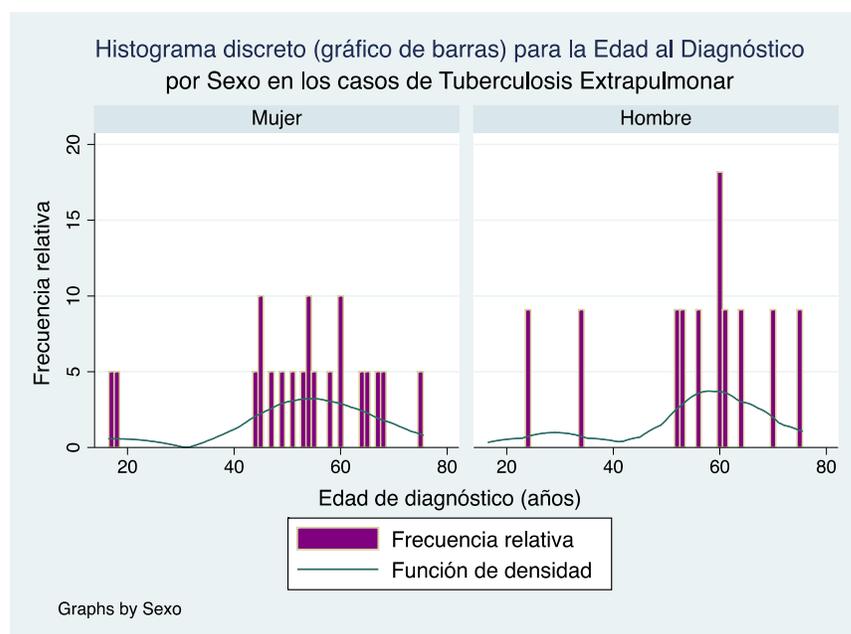


Figura 2.

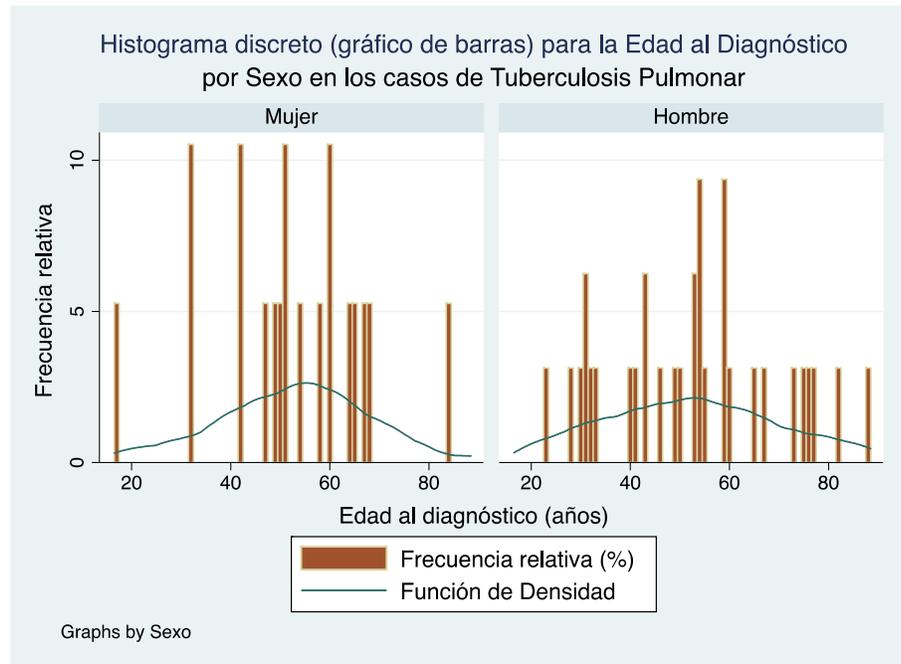


Tabla 2. Lugar de adscripción por tipo de Tuberculosis

Adscripción	Categorías	TBP 59% (54)	TBE 41% (38)	Significancia*
HCS	<i>Sin adscripción</i>	76% (41)	82% (31)	0.517
	<i>Con adscripción</i>	24% (13)	18% (7)	
Pozarica	<i>Sin adscripción</i>	93% (50)	97% (37)	0.320
	<i>Con adscripción</i>	7% (4)	3% (1)	
Coatzacoalcos	<i>Sin adscripción</i>	94% (51)	100% (38)	0.140
	<i>Con adscripción</i>	6% (3)	0	
Puebla	<i>Sin adscripción</i>	91% (49)	82% (31)	0.199
	<i>Con adscripción</i>	9% (5)	18% (7)	
Villahermosa	<i>Sin adscripción</i>	96% (52)	97% (37)	0.776
	<i>Con adscripción</i>	4% (2)	3% (1)	
Cadereyta	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	100% (38)	0.399
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	0	
Nanchital	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	95% (36)	0.364
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	5% (2)	
Salinas Cruz	<i>Sin adscripción</i>	89% (48)	97% (37)	0.131
	<i>Con adscripción</i>	6% (11)	3% (1)	
Tuxpan	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	100% (38)	0.399
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	0	
Ciudad Carmen	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	100% (38)	0.399
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	0	
Córdoba	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	100% (38)	0.399
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	0	
Salamanca	<i>Sin adscripción</i>	96% (52)	100% (38)	0.230
	<i>Con adscripción</i>	4% (2)	%(0)	
Jalapa	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	100% (38)	0.399
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	0	

Acapulco	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	100% (38)	0.399
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	0	
Minatitlán	<i>Sin adscripción</i>	93% (50)	76% (29)	0.027
	<i>Con adscripción</i>	7% (4)	24% (9)	
HCN	<i>Sin adscripción</i>	94% (51)	100% (38)	0.140
	<i>Con adscripción</i>	6% (3)	0	
Mazatlán	<i>Sin adscripción</i>	100% (54)	97% (37)	0.231
	<i>Con adscripción</i>	0	3% (1)	
Tula	<i>Sin adscripción</i>	100% (54)	97% (37)	0.231
	<i>Con adscripción</i>	0	3% (1)	
Toluca	<i>Sin adscripción</i>	100% (54)	95% (36)	0.088
	<i>Con adscripción</i>	0	5% (2)	
Agua Dulce	<i>Sin adscripción</i>	100% (54)	97% (37)	0.231
	<i>Con adscripción</i>	0	3% (1)	
Concentrado Nacional	<i>Sin adscripción</i>	100% (54)	97% (37)	0.231
	<i>Con adscripción</i>	0	3% (1)	
Tlaquepaque	<i>Sin adscripción</i>	100% (54)	97% (37)	0.320
	<i>Con adscripción</i>	0	3% (1)	
San Luis Potosí	<i>Sin adscripción</i>	93% (50)	97% (37)	0.320
	<i>Con adscripción</i>	7% (4)	3% (1)	
Nuevo León	<i>Sin adscripción</i>	98% (53)	100% (38)	0.399
	<i>Con adscripción</i>	2% (1)	0	

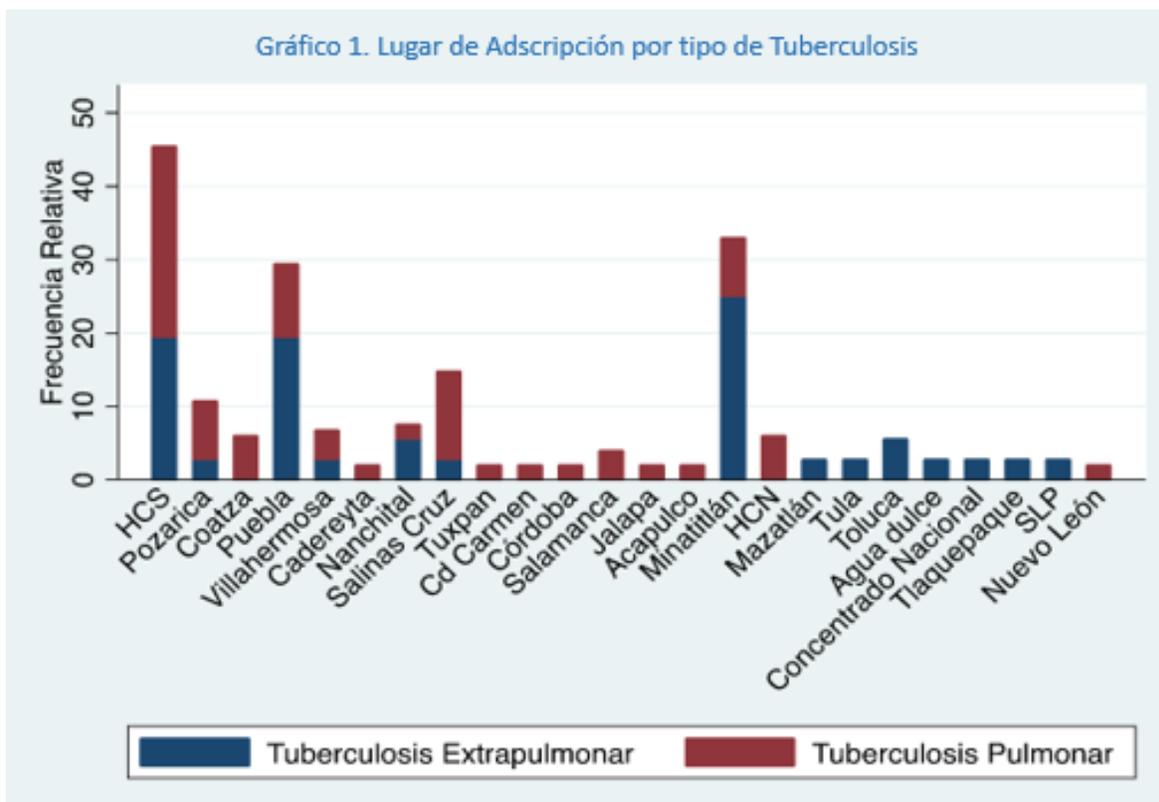


Gráfico 2.

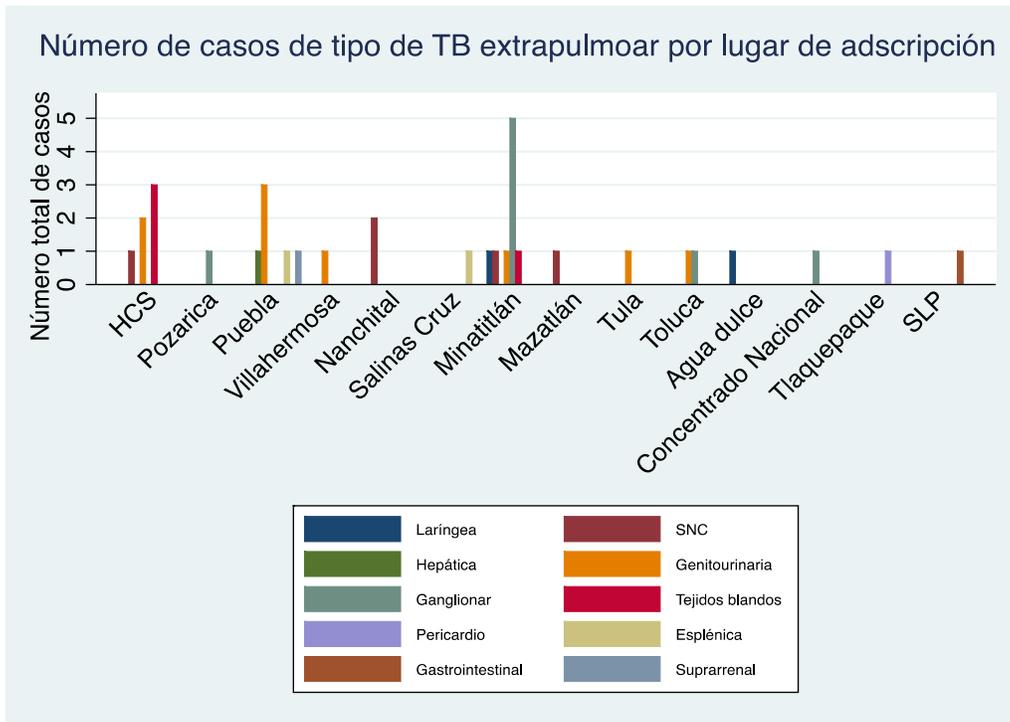


Gráfico 3.

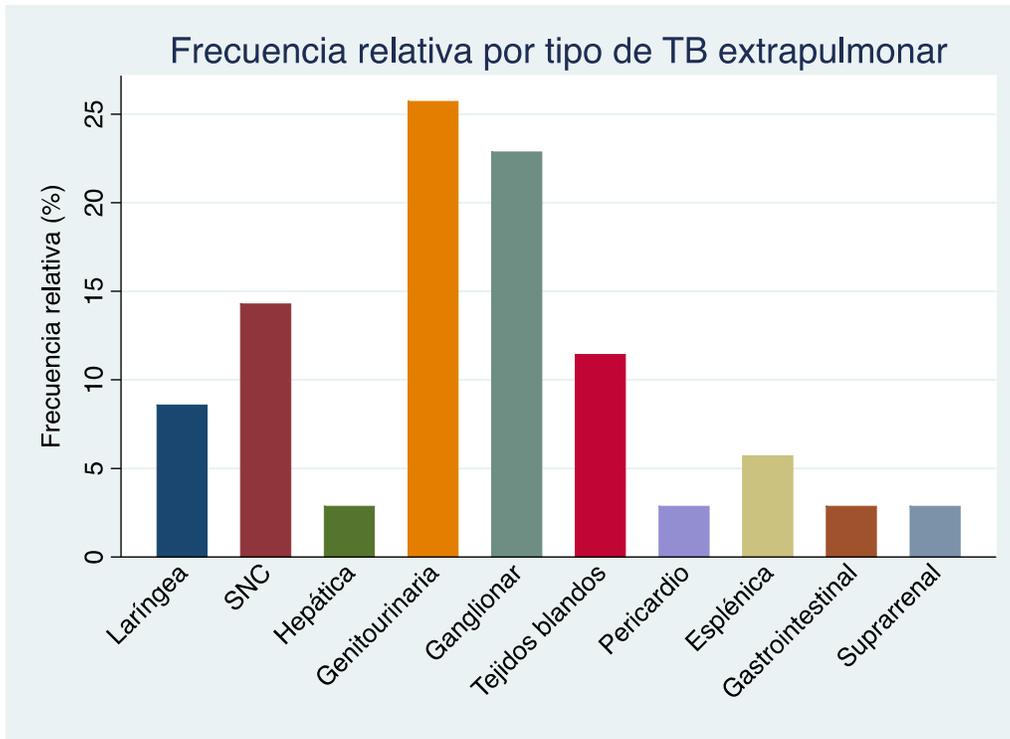


Tabla 3. Características poblacionales (Sexo y comorbilidades)

Característica	Categorías	Tuberculosis Pulmonar 59% (54)	Tuberculosis Extrapulmonar 41% (38)	Significancia*
Sexo	Mujer	38% (20)	63% (22)	0.021
	Hombre	62% (33)	37% (13)	
Diabetes Mellitus	Sin Diabetes	60% (32)	71% (20)	0.324
	Con Diabetes	40% (21)	29% (8)	
Enfermedad Renal Crónica	Sin ERC	92% (47)	91% (30)	0.840
	Con ERC	8% (4)	9% (3)	
Tabaquismo	No Fumador	27% (7)	53% (10)	0.074
	Fumador	73% (19)	47% (9)	
Obesidad	Sin Obesidad	63% (24)	57% (16)	0.621
	Con Obesidad	37% (14)	43% (12)	
Hipertensión Arterial	Sin HAS	65% (33)	64% (21)	0.920
	Con HAS	35% (18)	36% (12)	
Etilismo	Sin Alcoholismo	30% (7)	69% (11)	0.018
	Alcoholismo	70% (16)	31% (5)	
VIH	Negativo	88% (46)	100% (36)	0.035
	Positivo	12% (6)	0	
COMBE	Negativo	93% (50)	83% (29)	0.155
	Positivo	8% (4)	17% (6)	
Insuficiencia hepática	Sin Insuficiencia	92% (46)	97% (32)	0.352
	Con Insuficiencia	8% (4)	3% (1)	
Asma	Sin Dx Asma	83% (5)	93% (13)	0.515
	Con Dx Asma	17% (1)	7% (1)	
EPOC	Sin Dx EPOC	80% (24)	93% (14)	0.245
	Con Dx EPOC	20% (6)	7% (1)	
Exposición a humo de leña	Sin exposición	83% (10)	94% (15)	0.378
	Expuesto	17% (2)	6% (1)	
Síndrome antisintetasa	Sin Dx SAS	96% (25)	96% (22)	0.929
	Con Dx SAS	4% (1)	4% (1)	
Artritis Reumatoide	Sin Dx AR	98% (43)	100% (23)	0.466
	Con Dx AR	2% (1)	0	
Miositis	Sin Dx Miositis	95% (20)	93% (13)	0.766
	Con Dx Miositis	5% (1)	7% (1)	
LEG	Sin Dx LEG	98% (42)	96% (24)	0.694
	Con Dx LEG	2% (1)	4% (1)	
Hipotiroidismo	Sin Dx	98% (43)	88% (15)	0.124
	Con Dx	2% (1)	12% (2)	
Cáncer	Sin Dx Cáncer	76% (35)	74% (17)	0.843
	Con Dx Cáncer	24% (11)	26% (6)	

*Significancia lograda en una prueba de Independencia X^2

Las características poblacionales (sexo y comorbilidades) que se identificaron entre los pacientes, tanto de tuberculosis pulmonar como extrapulmonar, se encuentran en la Tabla 3. Las características que alcanzaron diferencia entre ambos grupos fueron ser mujer (más frecuente en grupo TbE con una $p=0.021$), infección por VIH ($p=0.035$), etilismo ($p=0.018$), y con significancia marginal antecedente de tabaquismo ($p=0.074$).

Se evaluaron también los valores de laboratorio para los dos grupos (Tabla 4), correspondientes a la fecha de diagnóstico de tuberculosis tanto extrapulmonar como pulmonar, y de por lo menos un año previo al diagnóstico, encontrándose diferencias significativas en las medianas de nitrógeno ureico ($p=0.0313$), urea ($p=0.0392$) y deshidrogenasa láctica ($p=0.0157$) previas al diagnóstico, cuyas medianas son mayores en el grupo de TbE. La única variable que mostró diferencia entre los grupos posterior al diagnóstico de tuberculosis fue la correspondiente a los niveles de glucosa ($p=0.0294$), que tuvo una mediana mayor y significativa para el grupo de TbP.

Tabla 4. Valores bioquímicos pre y post diagnóstico de TbP Y TbE

Característica	Laboratorios post- diagnóstico		p^*	Laboratorios previos diagnóstico		p^*
	Tuberculosis Pulmonar	Tuberculosis Extrapulmonar		Tuberculosis Pulmonar	Tuberculosis Extrapulmonar	
Leucocitos	7.6 (5.9 – 10.2)	6.9 (5.2 – 10)	0.3194	7 (6.2 – 8.6)	8.5 (6.6 – 10)	0.3713
Neutrófilos	4.9 (3.4 – 7.8)	3.7 (2.5 – 6.4)	0.1126	4.5 (3.3 – 5.4)	4.6 (3.2 – 7.5)	0.5387
Linfocitos	1.5 (1 – 2.1)	1.8 (1.2 – 2.5)	0.2299	1.8 (1.4 – 2.4)	2 (1.2 – 3)	0.5262
Hemoglobina	13.5 (12.1 – 14.8)	12.7(11.9 – 14.2)	0.2373	13.5 (12.8 – 14.8)	13.6 (13.2 – 14.1)	0.9629
Hematocrito	40.2 (35.7 – 44.5)	38.8 (35.6 – 42.2)	0.3205	40.5 (37.9 – 44.8)	40.6 (39.1 – 43.3)	0.6481
Plaquetas	280 ± 120.8	248.2 ± 89.5	0.1991	258.1 ± 118.1	250.5 ± 91.8	0.8184
Glucosa	111 (94 – 152.5)	96 (86 – 110)	0.0294	104 (90 – 126)	102 (93 – 117)	0.8645
BUN	15 (10.5 – 19)	16 (11 – 21.3)	0.5231	12.3 (10.2 – 16.1)	15.7 (15 – 16.7)	0.0313
Urea	32 (22.5 – 40.7)	28.6 (21 – 40.7)	0.7068	27 (22.5 – 34.5)	33.6 (32 – 35.7)	0.0392

Creatinina	0.89 (0.62 – 1.06)	0.71 (0.65 – 0.94)	0.2803	0.9 (0.73 – 1.03)	0.73 (0.6 – 1.1)	0.2635
TGO	26 (21 – 38.5)	28.5 (17.3 – 35)	0.6230	22 (19 – 35)	32 (25.5 – 39)	0.1247
TGP	25.5 (19 – 42)	21 (14 – 44)	0.4159	21 (17 – 40.1)	41 (20 – 61.5)	0.2933
DHL	349 (301 – 412)	350 (302 – 400)	0.8001	371 (298 – 409)	440 (372 – 629)	0.0157
BT	0.39 (0.26 – 0.55)	0.4 (0.3 – 0.55)	0.8365	0.39 (0.2 – 0.74)	0.32 (0.29 – 0.46)	0.8864

*Para todas las variables se realizó una prueba de diferencia de medianas de Mann-Whitney para muestras independientes; excepto para Plaquetas a la cual se le realizó una prueba de diferencia de medias T de Student.

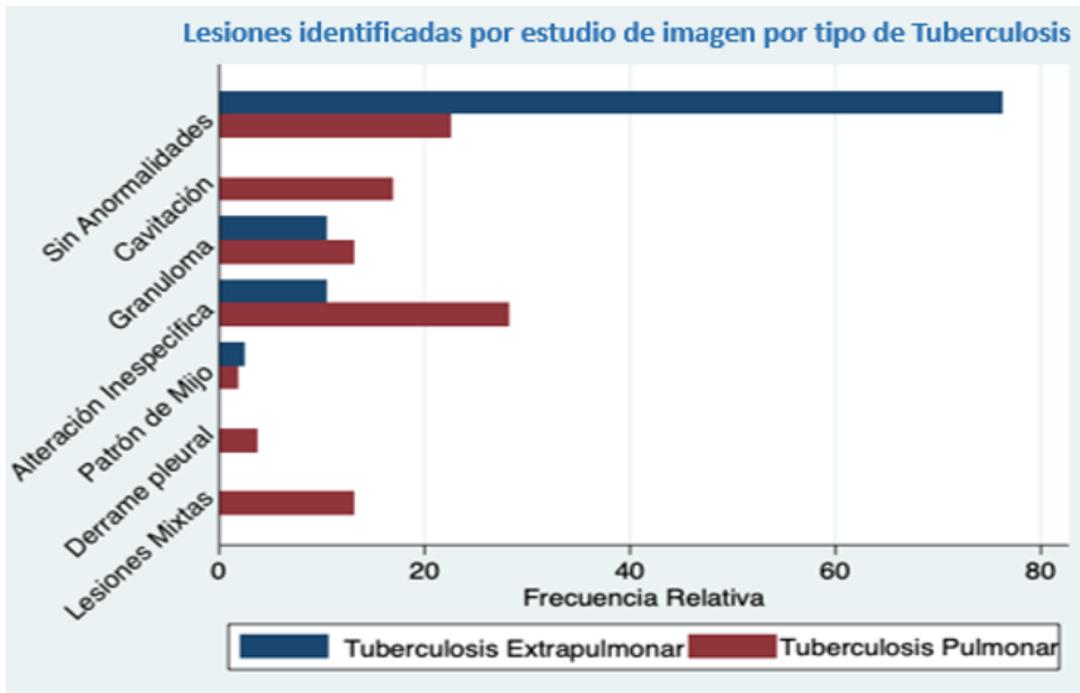
Otra de las variables que mostró diferencia entre los dos grupos fueron las anormalidades identificadas en estudio de imagen previo al diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo, con una diferencia significativa (**p=0.0001**) a favor del grupo de TbP (Ver Tabla 5). El patrón radiográfico/tomográfico más frecuentemente reportado fue el correspondiente a lesiones inespecíficas (dichas lesiones inespecíficas se definieron como presencia de infiltrado nodular, micronodular, reticular, broncograma aéreo o zonas de condensación que pudiesen aparecer; uno o varios de estos patrones mencionados en el estudio radiográfico o tomográfico del paciente) (Gráfico 4). Otros patrones en los estudios de imagen identificados con diferencia estadística significativa entre ambos grupos fueron la presencia de cavitación (**p= 0.008**) y las lesiones mixtas (**p=0.021**) (que se definió como la combinación de dos o más de alguna de los siguientes patrones: cavitación, granuloma, patrón en mijo y/o derrame pleural).

Tabla 5. Anormalidades en Radiografía de Tórax por tipo de Tuberculosis

Tipo de Anormalidad	Categorías	Tuberculosis Pulmonar 59% (54)	Tuberculosis Extrapulmonar 41% (38)	Significancia*
Sin anormalidades	<i>Con anormalidades</i>	78% (42)	23% (9)	0.0001
	<i>Sin anormalidades</i>	22% (12)	76% (29)	
Cavitación	<i>Ausente</i>	83% (45)	100% (38)	0.008
	<i>Presente</i>	17% (12)	0	
Granuloma	<i>Ausente</i>	87% (47)	89% (34)	0.723
	<i>Presente</i>	13% (7)	11% (4)	
Alteraciones inespecíficas	<i>Ausente</i>	72% (39)	89% (34)	0.044
	<i>Presente</i>	28% (15)	11% (4)	
Patrón de mijo	<i>Ausente</i>	98% (53)	97% (37)	0.801

	<i>Presente</i>	2% (1)	3% (1)	
Derrame Pleural	<i>Ausente</i>	96% (52)	100% (38)	0.230
	<i>Presente</i>	4% (2)	0	
Lesiones mixtas	<i>Ausentes</i>	87% (47)	100% (38)	0.021
	<i>Presentes</i>	12% (7)	0	

Grafico 4.



Más del 70% de los estudios de imagen examinados en el grupo de TbE, no presentaron anomalías o hallazgos sugerentes de algún foco pulmonar. A pesar de esto, varios subtipos de tuberculosis extrapulmonar mostraron alteraciones en los estudios de imagen. Los subtipos de tuberculosis extrapulmonar que mostraron estos hallazgos más frecuentemente fueron la tuberculosis ganglionar, tuberculosis de sistema nervioso central, tuberculosis de tejidos blandos, tuberculosis gastrointestinal, incluidas tuberculosis extraintestinales abdominales hepática y esplénica (Ver Gráfico 6). El tipo de hallazgos de imagen principalmente reportados fueron la presencia de granuloma, lesiones inespecíficas (ya comentadas previamente) y el patrón en “mijo” (Ver Gráfico 5).

Gráfico 5.

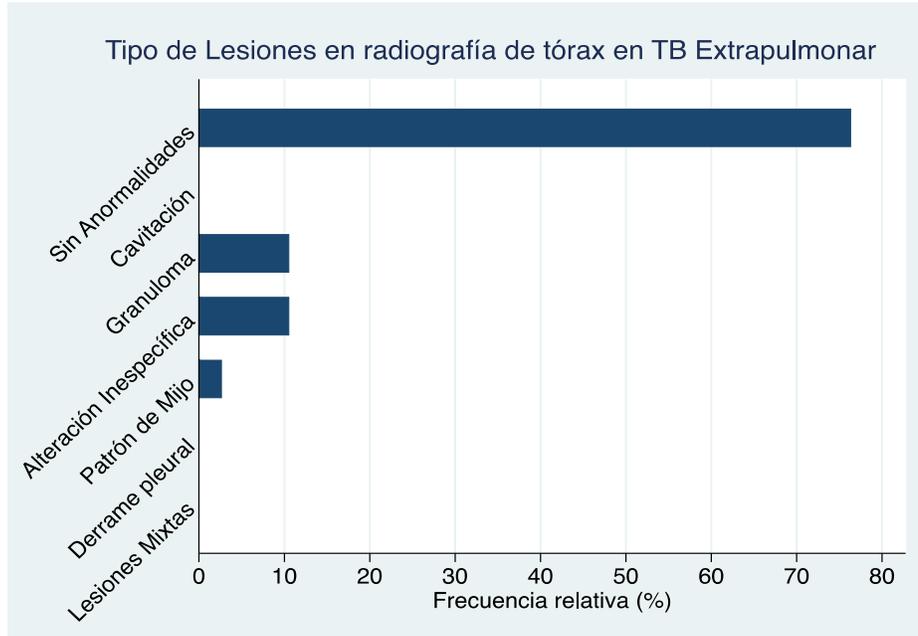
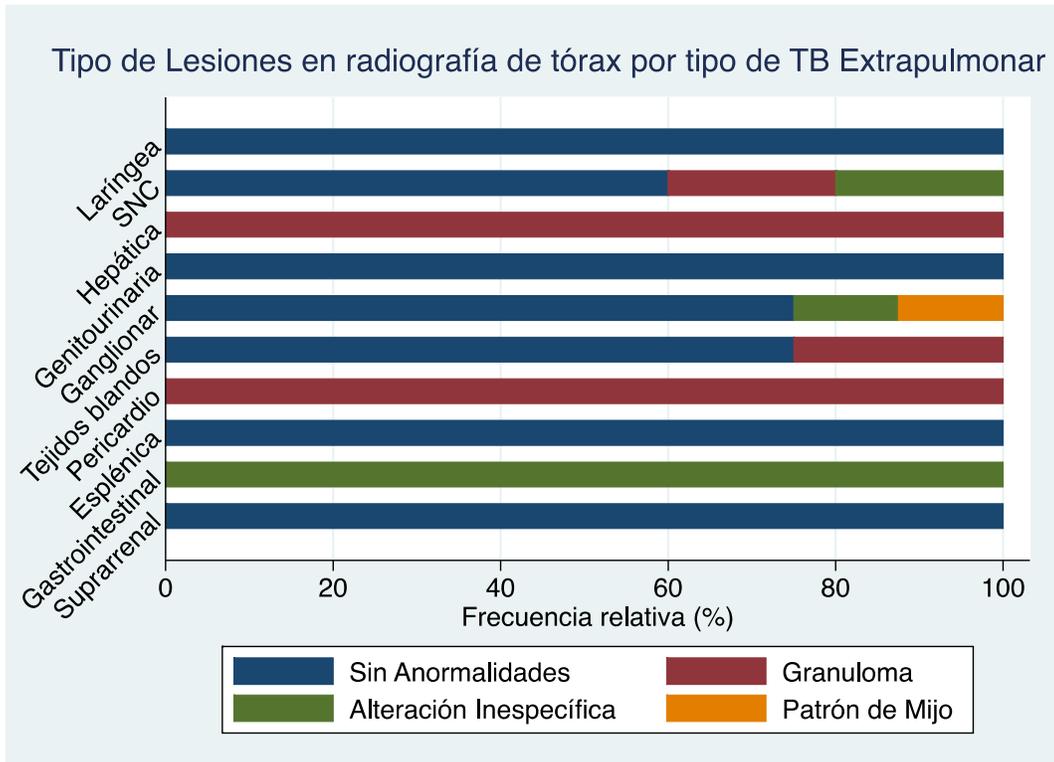


Gráfico 6.



Después de identificar las variables con diferencia estadística entre ambos grupos en relación a los hallazgos en estudio de imagen, se aplicó a cada una de estas variables razón de Momios (Tabla 6). Se encontró que las variables que mostraron significancia estadística como factor de riesgo para el grupo con diagnóstico de TbP fueron la presencia de alteraciones inespecíficas ($p=0.0442$, con un OR de 0.305, con un IC 95% de 0.068 – 1.097) y con una significancia marginalmente estadística la presencia de cavitaciones en el grupo de TbP ($p=0.0584$, con un OR de 0.062, con un IC del 95% de 0.0035 – 1.103). La ausencia de anomalías en los estudios de imagen fue más frecuente en el grupo de TbE ($p=0.00001$, OR de 11.27 con un IC del 95% de 3.82 – 34.23).

Tabla 6. Estimación de la razón de momios por anomalías en estudios de Imagen en la TbP Y TbE

Característica	Estrato	Tuberculosis Pulmonar	Tuberculosis Extrapulmonar	OR (IC 95%)	Significancia*
Sin anomalías	Con alguna lesión	78% (42)	24% (9)	11.27 (3.82 – 34.23)	0.00001
	Sin anomalías	22% (12)	76% (29)		
Cavitación	Ausente	83% (45)	100% (38)	0.062 (0.0035 – 1.103)	0.0584
	Presente	17% (9)	0		
Alteraciones inespecíficas	Ausentes	72% (39)	89% (34)	0.305 (0.068 – 1.097)	0.0442
	Presentes	28% (15)	11% (4)		
Lesiones mixtas	Ausentes	87% (47)	100% (38)	0.0823 (0.0046 – 1.486)	0.0907
	Presentes	13% (7)	0		

*Significancia lograda para el valor z de una distribución normal de la razón de momios (OR).

**Para los OR cuyas celdas contienen un cero se realizó un ajuste añadiendo 0.5 y calculando el estimador que causara menos sesgo.

Adicionalmente evaluamos las características clínicas, el tipo de estudio paraclínico con el que se confirmó el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (tinciones, cultivo, PCR, biopsia, etc.), uso de fármacos previos al diagnóstico y casos en relación a recaídas, mal apego y resistencia al tratamiento.

Respecto a las características clínicas de presentación de tuberculosis entre los dos grupos

(Tabla 7), se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos: para TbP los datos clínicos más frecuentes fueron astenia y adinamia ($p=0.036$), tos productiva ($p=0.0001$), derrame pleural ($p=0.036$), hemoptisis ($p=0.005$), pérdida de peso ($p=0.009$) y fiebre (esta con significancia marginal de $p=0.074$). Para TbE los datos clínicos más frecuentes fueron presencia de adenopatías ($p=0.003$), síntomas urinarios ($p=0.0001$) (que incluye hematuria como la más frecuente de todas, seguido de poliaquiuria, disuria y hematuria), síntomas neurológicos ($p=0.005$) (que incluyeron síntomas como crisis convulsivas, hemiparesia, disestesias y movimientos anormales) y lesiones cutáneas ($p=0.006$) (desde localizadas a generalizadas). Sin embargo, cabe señalar que, por grupo, las características clínicas de TbE, no son homogéneas en todo el grupo, es decir, serán exclusivas para el subtipo de tuberculosis extrapulmonar del que se trate, siendo exclusivos, por ejemplo, la presencia de síntomas urinarios para tuberculosis extrapulmonar genitourinaria, pero no así en tuberculosis extrapulmonar ganglionar o de sistema nervioso central.

Tabla 7. Características clínicas por Tipo de tuberculosis

Característica clínica	Categorías	Tuberculosis Pulmonar 59% (54)	Tuberculosis Extrapulmonar 41% (38)	Significancia*
Fiebre	Eutérmico	50% (24)	69% (25)	0.074
	Fiebre	50% (24)	31% (11)	
Odinofagia	Sin Odinofagia	96% (45)	92% (33)	0.439
	Con Odinofagia	4% (2)	8% (3)	
Febrícula	Eutérmico	98% (46)	100% (36)	0.379
	Con Febrícula	2% (1)	0	
Astenia/ Adinamia	Sin Astenia/Ad	66% (31)	86% (31)	0.036
	Con Astenia/Ad	34% (16)	14% (5)	
Diaforesis	Sin Diaforesis	89% (42)	92% (33)	0.724
	Con Diaforesis	11% (5)	8% (3)	
Tos no productiva	Sin Tos NP	89% (41)	92% (33)	0.701
	Con Tos NP	11% (5)	8% (3)	
Tos productiva	Sin Tos productiva	40% (19)	92% (33)	0.0001
	Con Tos productiva	60% (29)	8% (3)	
Dolor Pleurítico	Sin Dolor	89% (42)	94% (34)	0.409
	Con Dolor	11% (5)	6% (2)	
Derrame	Sin Derrame	98% (51)	97% (34)	0.776

pericárdico	Con Derrame	2% (1)	3% (1)	
Derrame pleural	Sin Derrame	83% (38)	97% (35)	0.036
	Con Derrame	17% (8)	3% (1)	
Disnea	Sin Disnea	72% (33)	86% (31)	0.119
	Con Disnea	28% (13)	14% (5)	
Adenopatías	Sin presencia	94% (47)	70% (26)	0.003
	Con presencia	6% (3)	30% (11)	
Hemoptisis	Sin Hemoptisis	80% (37)	100%(36)	0.005
	Con Hemoptisis	20% (9)	0	
Pérdida de peso	Sin pérdida	55% (26)	83% (29)	0.009
	Con pérdida	45% (21)	17% (6)	
Síntomas Urinarios	Sin presencia	100% (50)	72% (23)	0.0001
	Con presencia	0	28% (9)	
Dolor Abdominal	Sin Dolor	100% (53)	94% (33)	0.078
	Con Dolor	0	6% (2)	
Alteraciones neuroológicas	Sin alteración	100% (52)	86% (30)	0.005
	Con alteración	0	14% (5)	
Lesiones cutáneas	Sin lesiones	100% (53)	86% (25)	0.006
	Con lesiones	0	14% (4)	
* Significancia lograda en una prueba de Independencia χ^2				

En relación al tipo de estudios paraclínicos empleados para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar encontramos que el estudio que mostró una mayor tasa de rendimiento diagnóstico fue la biopsia. Sin embargo, la frecuencia relativa de positividad para esta prueba fue poco mayor al 40% (Ver Gráfico 7), mientras que la frecuencia relativa para falsos negativos fue mayor al 50%. Respecto al resto de los estudios paraclínicos evaluados para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, fue el cultivo el que mostró menor frecuencia relativa de verdaderos positivos (30%) y mayores falsos negativos (70 %). Por subtipos de tuberculosis extrapulmonar, el subtipo que presentó mayor frecuencia de estudios falsos negativos fue la tuberculosis genitourinaria, seguido en orden descendente de la tuberculosis cutánea y ganglionar (Ver Gráfico 8).

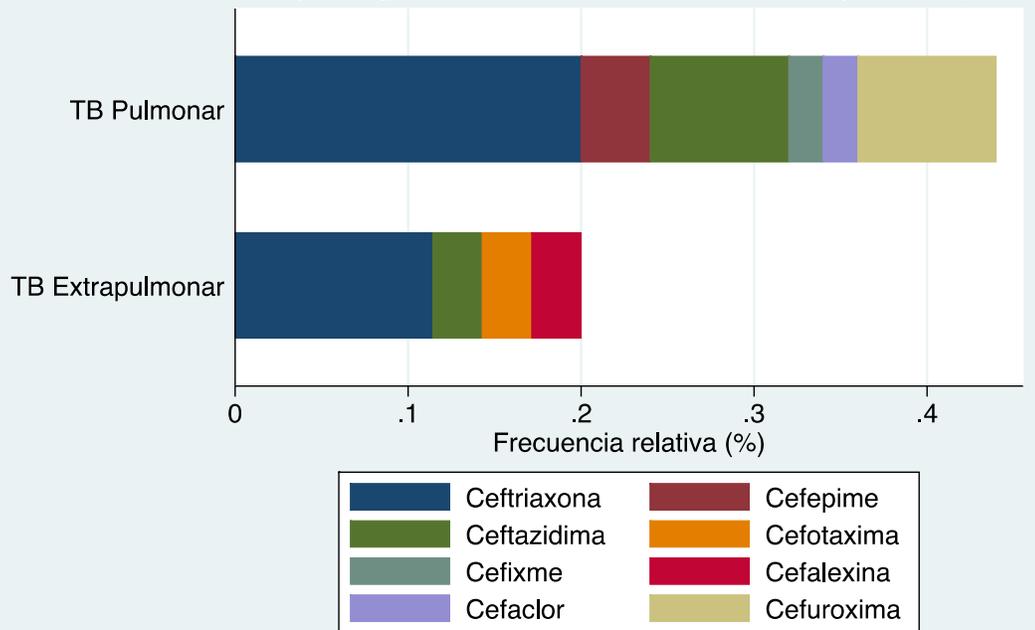
Respecto al uso de fármacos (Tabla 8), se evaluaron el uso medicamentos con efecto inmunosupresor (esteroides, quimioterapia y biológicos), uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y antibióticos, todos previos al diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo. Entre el grupo de antibióticos, los más frecuentemente empleados fueron el grupo de quinolonas y cefalosporinas (Ver Graficas de fármacos), sin embargo, entre grupos por antibiótico individual, los únicos que mostraron diferencia estadísticamente significativa fueron la claritromicina ($p=0.034$) y el moxifloxacino ($p=0.013$), relacionados al grupo de TbP. Los inhibidores de bomba de protones tuvieron mayor relación en el grupo de TbP ($p=0.001$).

Tabla 8. Fármacos empleados previo al diagnóstico de Tuberculosis

Antibiótico	Categorías	TBP 59% (54)	TBE 41% (38)	Significancia*
Ceftriaxona	<i>Sin</i>	80% (40)	89% (31)	0.294
	<i>Con</i>	20% (10)	11% (4)	
Claritromicina	<i>Sin</i>	88% (44)	100% (35)	0.034
	<i>Con</i>	12% (6)	0	
Levofloxacino	<i>Sin</i>	80% (40)	86% (30)	0.496
	<i>Con</i>	20% (10)	14% (5)	
Fluconazol	<i>Sin</i>	92% (46)	94% (33)	0.686
	<i>Con</i>	8% (4)	6% (2)	
Ceftazidima	<i>Sin</i>	92% (46)	97% (34)	0.321
	<i>Con</i>	8% (4)	3% (1)	
TMP	<i>Sin</i>	92% (46)	97% (34)	0.321
	<i>Con</i>	8% (4)	3% (1)	
Ampicilina	<i>Sin</i>	98% (49)	94% (33)	0.361
	<i>Con</i>	2% (1)	6% (2)	
Moxifloxacino	<i>Sin</i>	78% (39)	97% (34)	0.013
	<i>Con</i>	22% (11)	3% (1)	
Amoxicilina	<i>Sin</i>	98% (49)	97% (34)	0.798
	<i>Con</i>	2% (1)	3% (1)	
TAES	<i>Sin</i>	94% (47)	97% (34)	0.501
	<i>Con</i>	6% (3)	3% (1)	
Cefepime	<i>Sin</i>	96% (48)	100% (35)	0.231
	<i>Con</i>	4% (2)	0	
Amikacina	<i>Sin</i>	94% (47)	100% (35)	0.140
	<i>Con</i>	6% (3)	0	
Cefuroxima	<i>Sin</i>	92% (46)	100% (35)	0.087
	<i>Con</i>	8% (4)	0	
Meropenem	<i>Sin</i>	88% (44)	86% (30)	0.757
	<i>Con</i>	12% (6)	14% (5)	
Piperacilina/Tazo	<i>Sin</i>	94% (47)	100% (35)	0.140
	<i>Con</i>	6% (3)	0	

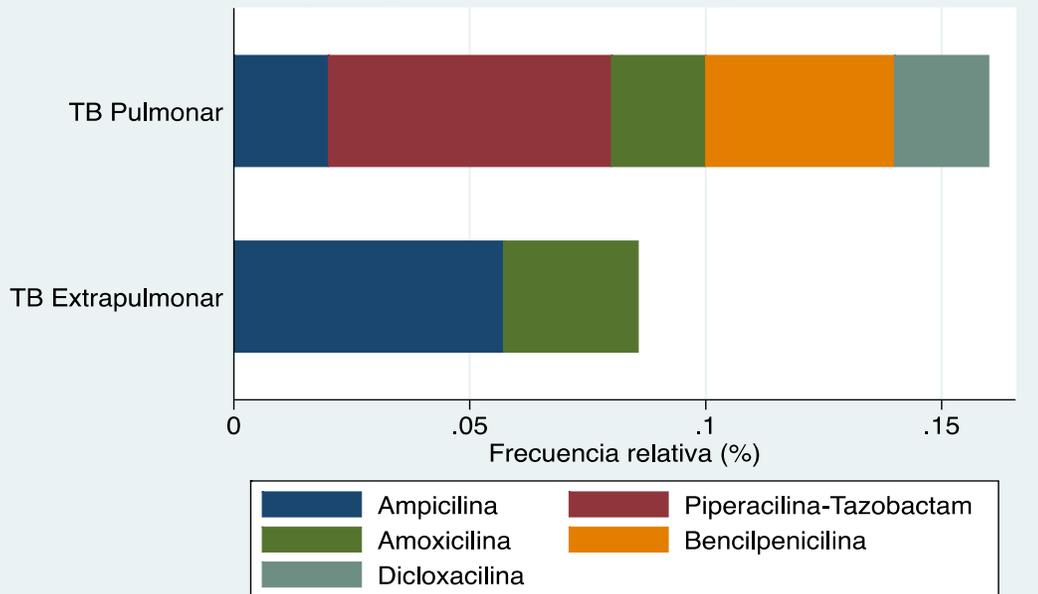
Vancomicina	<i>Sin</i>	92% (46)	89% (31)	0.594
	<i>Con</i>	8% (4)	11% (4)	
Clindamicina	<i>Sin</i>	96% (48)	97% (34)	0.779
	<i>Con</i>	4% (2)	3% (1)	
Ofloxacino	<i>Sin</i>	98% (49)	97% (34)	0.798
	<i>Con</i>	2% (1)	3% (1)	
Cefaclor	<i>Sin</i>	98% (49)	100% (35)	0.400
	<i>Con</i>	2% (1)	0	
Bencilpenicilina	<i>Sin</i>	96% (48)	100% (35)	0.231
	<i>Con</i>	4% (2)	0	
Metronidazol	<i>Sin</i>	96% (48)	100% (35)	0.231
	<i>Con</i>	4% (2)	0	
Ciprofloxacino	<i>Sin</i>	98% (49)	94% (33)	0.361
	<i>Con</i>	2% (1)	6% (2)	
Cefexime	<i>Sin</i>	98% (49)	100% (35)	0.400
	<i>Con</i>	2% (1)	0	
Teicoplanina	<i>Sin</i>	98% (49)	100% (35)	0.400
	<i>Con</i>	2% (1)	0	
Azitromicina	<i>Sin</i>	96% (48)	100% (35)	0.231
	<i>Con</i>	4% (2)	0	
Caspofungina	<i>Sin</i>	98% (49)	94% (33)	0.361
	<i>Con</i>	2% (1)	6% (2)	
Dicloxacilina	<i>Sin</i>	98% (49)	100% (35)	0.400
	<i>Con</i>	2% (1)	0	
Cefotaxima	<i>Sin</i>	100% (50)	97% (34)	0.229
	<i>Con</i>	0	3% (1)	
Nitrofurantoina	<i>Sin</i>	100% (50)	97% (34)	0.229
	<i>Con</i>	0	3% (1)	
Cefalexina	<i>Sin</i>	100% (50)	97% (34)	0.229
	<i>Con</i>	0	3% (1)	
Isoconazol	<i>Sin</i>	100% (50)	97% (34)	0.229
	<i>Con</i>	0	3% (1)	
Ertapenem	<i>Sin</i>	100% (50)	97% (34)	0.229
	<i>Con</i>	0	3% (1)	
Ácido Nalidíxico	<i>Sin</i>	100% (50)	97% (34)	0.229
	<i>Con</i>	0	3% (1)	
Omeprazol	<i>Sin</i>	67% (33)	97% (35)	0.001
	<i>Con</i>	33% (16)	3% (1)	
Esteroides	<i>Sin uso crónico</i>	90% (45)	91% (32)	0.824
	<i>Con uso crónico</i>	10% (5)	9% (3)	
Inmunosupresor	<i>Sin</i>	96% (48)	97% (35)	0.761
	<i>Con</i>	4% (2)	3% (1)	

Antibióticos por tipo de Tuberculosis (Cefalosporinas)



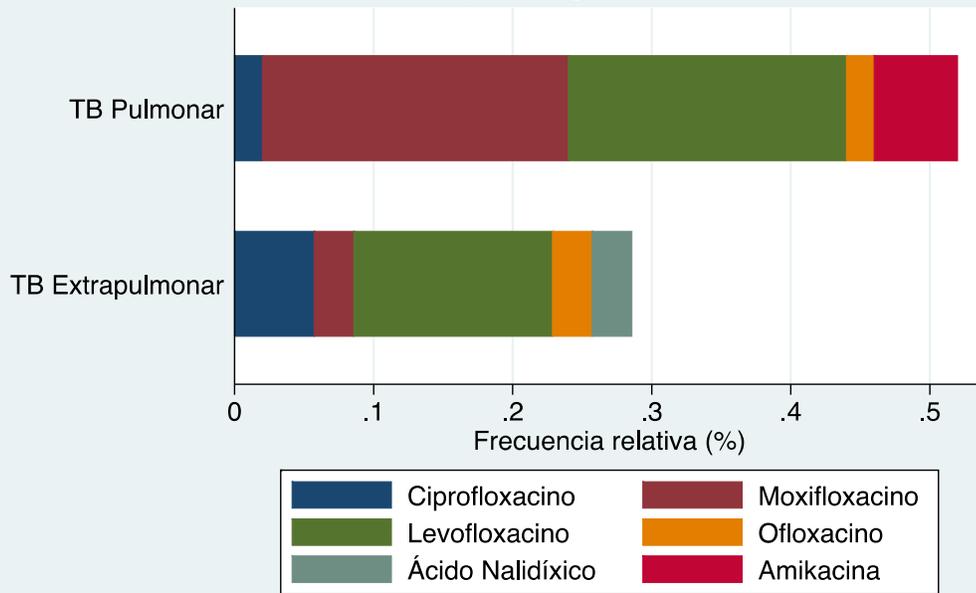
TB: Tuberculosis

Antibióticos por tipo de Tuberculosis (β -Lactámicos)



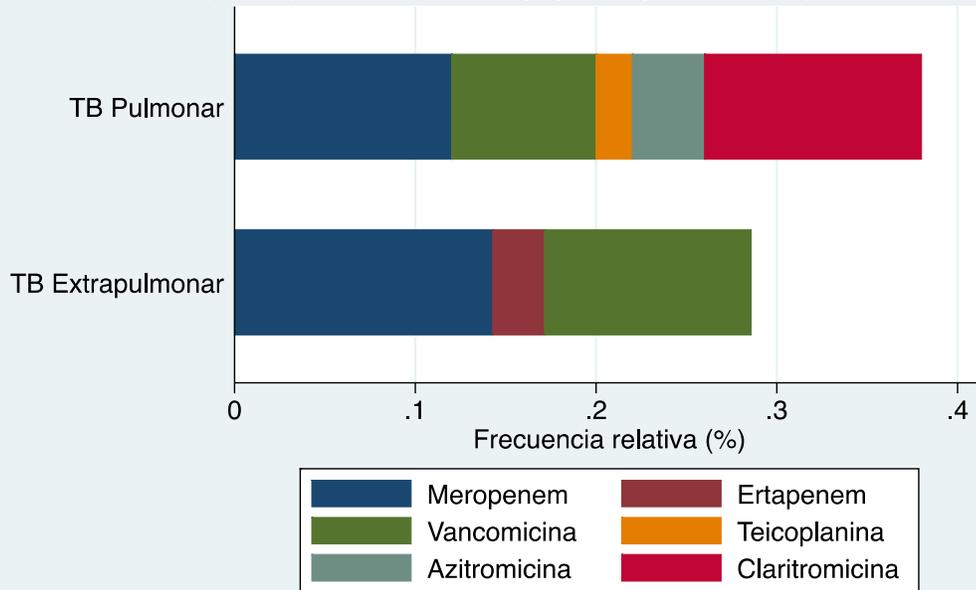
TB: Tuberculosis

Antibióticos por tipo de Tuberculosis (Quinolonas y Aminoglucósidos)



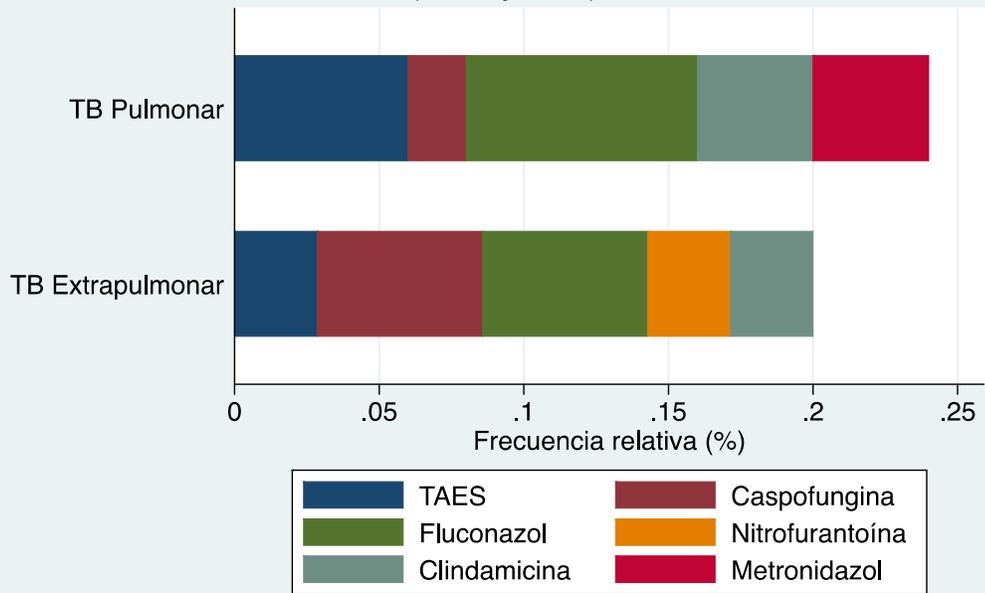
TB: Tuberculosis

Antibióticos por tipo de Tuberculosis (Carbapenémicos, Glucopéptidos y Macrólidos)



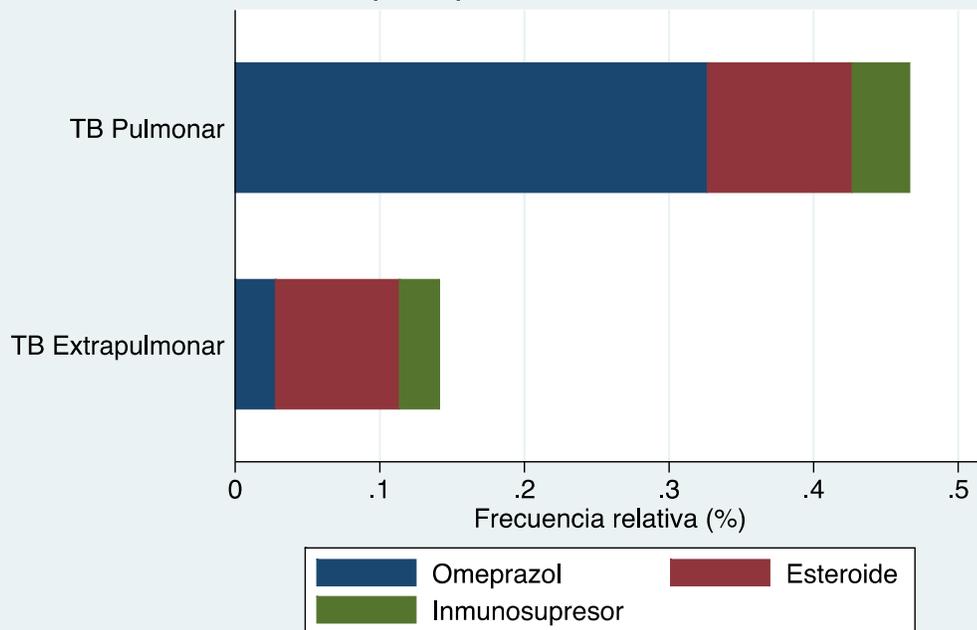
TB: Tuberculosis

Antibióticos por tipo de Tuberculosis (TAES y otros)



TB: Tuberculosis; TAES: Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado

Fármacos por tipo de Tuberculosis



TB: Tuberculosis

Se evaluaron las diferencias en relación tratamiento entre ambos grupos (Tabla 9), lo cual incluyó apego al tratamiento, incidencia de recaídas, pacientes con tratamiento completo y antecedente de tuberculosis de cualquier tipo previa. Se encontró que los pacientes del grupo de TbP tienen mayor reporte de tratamiento completo, pero paradójicamente son quienes cursan con mayor presencia de mal apego al tratamiento, y mayores casos de recaídas. El diagnóstico previo de tuberculosis de cualquier tipo, no tuvo diferencias entre ambos grupos.

Tabla 9. Diferencias entre TbP y TbE en relación al tratamiento

Característica	Categorías	Tuberculosis Pulmonar 59% (54)	Tuberculosis Extrapulmonar 41% (38)	Significancia*
Recaída	<i>Sin Recaída</i>	84% (41)	100% (34)	0.013
	<i>Con Recaída</i>	16% (8)	0	
Tratamiento completo	<i>Sin Tx completo</i>	0	15% (4)	0.014
	<i>Con Tx completo</i>	100% (37)	84% (22)	
Diagnóstico previo de Tb	<i>Sin Dx previo</i>	67% (33)	83% (24)	0.138
	<i>Con Dx previo</i>	33% (16)	17% (5)	
Mal apego a tratamiento	<i>Sin mal apego</i>	90% (44)	100% (35)	0.051
	<i>Con mal apego</i>	10% (5)	0	

Se evaluó en ambos grupos, la relación que guardan las siguientes combinaciones: 1) el hábito tabáquico con la incidencia de recaídas, 2) la relación entre el antecedente de tuberculosis de cualquier tipo y la incidencia de recaída y 3) el mal apego al tratamiento y la incidencia de recaída. Se encontró que, a pesar de existir una diferencia significativa entre la variable recaída y tabaquismo en el grupo TbP, parece que recaer no parece estar influenciada por el hábito tabáquico (Ver Tabla 6), no así la relación entre recaída y mal apego al tratamiento y haber tenido diagnóstico de tuberculosis previa, lo cual si mostró tener relevancia significativa. Por otro lado, para el grupo de TbE, estas variables (tabaquismo, diagnóstico previo de tuberculosis y mal apego al tratamiento) no mostraron ninguna relación con la incidencia de recaídas.

Tabla 6. Asociaciones entre Tabaquismo y Recaída estratificado por tipo de Tuberculosis

		Categorías	No Tabaquismo	Tabaquismo	p
TB Pulmonar	Recaída	Sin Recaída	57% (4)	90% (17)	0.064 ^Δ
		Con Recaída	43% (3)	11% (2)	
TB Extrapulmonar	Recaída	Sin Recaída	100% (10)	100% (9)	1.00**
		Con Recaída	0	0	
		Categorías	Sin Recaída	Con Recaída	p
TB Pulmonar	Dx TB previa	Sin Dx	76% (29)	37% (3)	0.030 ^Δ
		Con Dx	24% (9)	63% (5)	
TB Extrapulmonar	Dx TB previa	Sin Dx	82% (23)	0	0.395**
		Con Dx	18% (5)	0	
TB Pulmonar	Mal apego a Tx	Sin Mal apego	95% (39)	63% (5)	0.005 ^Δ
		Con Mal apego	5% (2)	37% (3)	
TB Extrapulmonar	Mal apego a Tx	Sin Mal apego	100% (34)	0	0.104**
		Con Mal apego	0	0	

^Δ Significancia lograda en una prueba de Independencia χ^2

** Significancia lograda en una prueba exacta de Fisher, se realizó un ajuste sumando un 1 a todas las celdas que contienen en valor "cero" para poder calcular el estimador insesgado.

Posterior a identificar cuáles eran las variables que presentaron diferencias significativas por grupos, se aplicó a cada una de éstas la razón de Momios (Tabla 10), para evaluar cuales pudiesen estar mayormente relacionadas con la incidencia de tuberculosis extrapulmonar. Encontramos que las variables que mostraron significancia estadística relacionadas con el grupo de TbE fueron el sexo femenino con un OR de **0.358** (IC 95%, 0.134 – 0.94); $p=0.0209$), y la ausencia de anomalías en estudios de imagen con una OR de **0.0788** (IC 95% de 0.016-0.340; $p=0.00001$). Los factores de riesgo asociados que presentaron significancia estadística relacionada al grupo de TbP fueron el etilismo con un OR de **0.1988** (IC 95% de 0.0394-0.9492, $p=0.0182$) y marginalmente el tabaquismo, con un OR de **0.331**(IC de 95% de 0.078-1.365).

Tabla 10. Estimación de la razón de momios por características que influyen en la TB Extrapulmonar

Característica	Estrato	Tuberculosis Pulmonar	Tuberculosis Extrapulmonar	OR (IC 95%)	Significancia*
Sexo	Mujer	38% (20)	63% (22)	0.358 (0.134 – 0.94)	0.0209
	Hombre	62% (33)	37% (13)		

Tabaquismo	No Fumador	27% (7)	53% (10)	0.331 (0.078-1.365)	0.0789
	Fumador	73% (19)	47% (9)		
Prueba VIH	<i>Negativo</i>	88% (46)	100% (36)	0.0980 (0.0053-1.7971)	0.1176
	<i>Positivo</i>	12% (6)	0		
Anormalidad en E+. de imagen	<i>Sin anomalías</i>	9% (4)	56% (13)	0.0788 (0.016-0.340)	0.00001
	<i>Con anomalías</i>	91% (39)	44% (10)		
Etilismo	<i>Sin Alcoholismo</i>	30% (7)	69% (11)	0.1988 (0.0394-0.9492)	0.0182
	<i>Alcoholismo</i>	70% (16)	31% (5)		
Uso crónico de IBP	<i>Sin uso crónico</i>	66% (33)	97% (32)	0.0589 (0.0013-0.4312)	0.0007
	<i>Uso Crónico</i>	34% (17)	3% (1)		

*Significancia lograda para el valor z de una distribución normal de la razón de momios (OR).

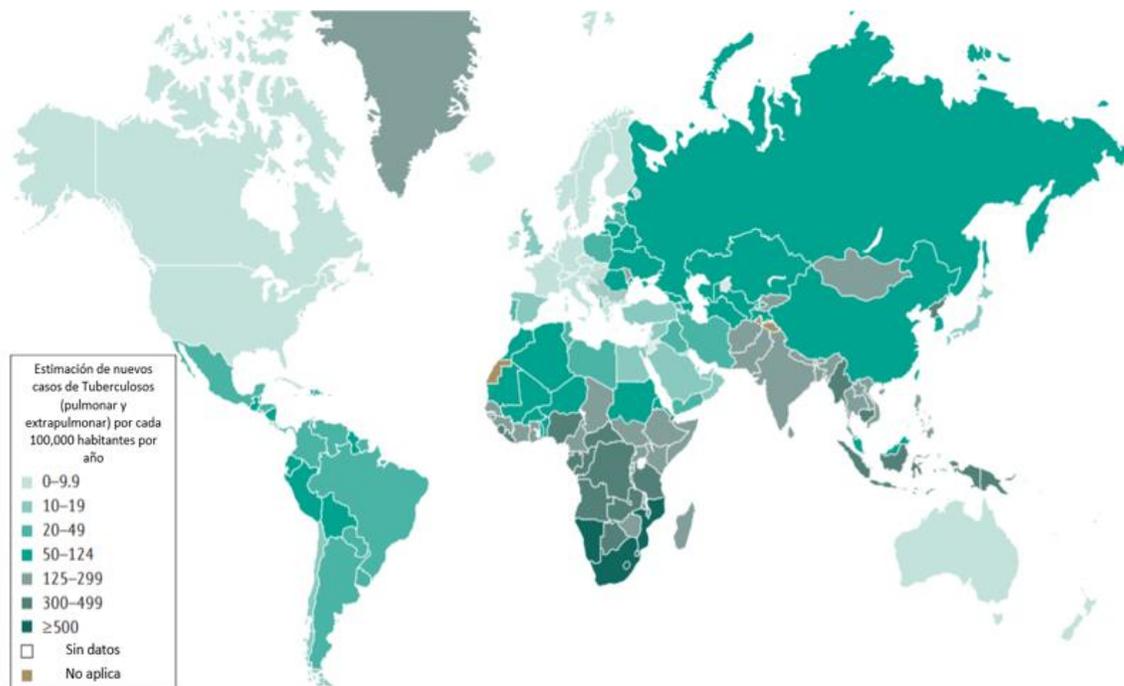
**Para los OR cuyas celdas contienen un cero se realizó un ajuste añadiendo 0.5 y calculando el estimador menos sesgado.

+Estudios de imagen

Discusión

Mundialmente la tuberculosis pulmonar parece ser la localización mayormente reportada, con frecuencias relativas que van del 80 al 85%, dejando un porcentaje del 20 al 15% de frecuencia para tuberculosis extrapulmonar. Sin embargo, en nuestra población esta proporción no se cumple, e incluso se reporta más del doble de la frecuencia relativa estimada en la literatura, siendo cercana a la mitad de la frecuencia total (41.3% tuberculosis extrapulmonar vs 58.69% tuberculosis pulmonar). Esto lo atribuimos al carácter endémico de esta enfermedad sobre nuestro país. Se estima que la tasa de incidencia en países no endémicos va de 10 casos de tuberculosis (tanto pulmonar como extrapulmonar) por cada 100, 000 habitantes por año. En nuestro país, acorde a reportes internacionales, se estima que nuestra tasa de casos nuevos va de los 20 a 49 casos por cada 100, 000 habitantes por año (Figura 1). Desde 1990 al 2016 acorde a los datos del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), se han diagnosticado 205,351 paciente con tuberculosis de cualquier tipo, con un promedio de 14,757.51 a 18,611 casos nuevos por cada 100, 000 habitantes diagnosticados por año.

Figura 3. Estimación mundial de casos nuevos de Tuberculosis de cualquier tipo



Es probable que, a pesar de estas mayores cifras de incidencia (en relación con la incidencia internacional) de casos reportados de tuberculosis Extrapulmonar, las cifras reales sean aún mayores a esto, ya que en nuestro país se sufre de una gran epidemia de “subdiagnóstico y subreporte de la enfermedad”, atribuible no solo a la complejidad diagnóstica, sino también relacionado a la alta incidencia de entidades en donde la infraestructura y los servicios de salud (distintos al sistema de salud de Pemex), aún son limitados y poco accesibles al cien por ciento de la población mexicana. Los lugares de adscripción con mayor incidencia de casos reportados de tuberculosis de cualquier tipo, fueron (en orden de mayor frecuencia), el Hospital Central Sur (consideramos que es la unidad médica con más casos reportados ya que es, dentro del sistema de salud de Pemex, el sitio de referencia de las demás unidades de atención médica en relación a casos complicados; la incidencia real reportada de casos de tuberculosis para la Ciudad de México se estima en 5.2 casos por cada 100, 000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 0.3 muertes por cada 100, 000 habitantes⁽²¹⁾), seguido del Hospital Regional de Minatitlán, ubicado en el estado de Veracruz (a nivel

nacional Veracruz ocupa el octavo lugar de mayor incidencia de casos de tuberculosis con una tasa de 23.4 casos por 100, 000 habitantes , y el cuarto en relación a defunciones por tuberculosis con una tasa de 2.5 muertes por cada 100, 000 habitantes⁽²¹⁾) y en tercer lugar el Hospital de Texmelucan Puebla (Puebla ocupa el lugar 25 a nivel nacional en casos de incidencia de tuberculosis con una tasa estimada de 6.7 por cada 100, 000 habitantes, y el lugar 23 en defunciones por tuberculosis con una tasa estimada de 0.7 muertes por 100, 000 habitantes ⁽²¹⁾).

Respecto al papel que desempeña el género sobre la mayor incidencia de tuberculosis pulmonar vs extrapulmonar, observamos que en nuestra población se cumple la regla en relación a una mayor frecuencia entre hombres para tuberculosis pulmonar, con una relación de 1.65 hombres por cada mujer (reportada la incidencia nacional 1.5 a 1 hombre/mujer, respectivamente ⁽²¹⁾), mientras que para tuberculosis extrapulmonar fue más frecuente la incidencia en mujeres , con una relación de 1.69 mujeres por cada hombre (no se encontró reportada una relación de proporción por genero para tuberculosis extrapulmonar nacional), con una diferencia estadísticamente significativa de 0.021 entre ambos sexos. Pero, ¿A qué atribuimos estas diferencias entre grupos con respecto al sexo? Lo que observamos en los seres humanos, al igual que en los sistemas animales experimentales, es que los hombres generalmente muestran una mayor susceptibilidad, prevalencia y gravedad en la mayoría de los procesos infecciosos, en comparación con las mujeres, lo que se puede observar en una amplia variedad de patógenos, incluidos parásitos, hongos, bacterias e infecciones virales ^(22, 23, 24, 25) . Sin embargo, se pueden encontrar excepciones a esta generalidad en las que la susceptibilidad o la gravedad a la infección es más pronunciada en las mujeres. Es importante destacar que, aunque lo que impulsa estas diferencias todavía no se conoce por completo, existen distintas teorías en relación al rol que juega el sexo frente a enfermedades infecciosas. Uno de los principales determinantes identificados son las diferencias en cuanto a la regulación de los ciclos hormonales distintos en cada género. Esto se hace evidente en nuestro estudio: Se observó que, no solo la tuberculosis extrapulmonar es significativamente más frecuente que en el

grupo de tuberculosis pulmonar, sino que, si adicionalmente la tendencia de distribución de las edades de las mujeres con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (Ver Figura 1), se concentra, la mayoría de ellas, entre los 42 y 70 años. Lo relevante de este hecho es que, si tratamos de pensar en una característica que es común a todas las mujeres localizadas en este intervalo de edades, esa característica seguramente sería el climaterio. En las mujeres mexicanas la menopausia ocurre en promedio entre los 47 y 49 años ⁽⁵²⁾, de modo que es muy probable pensar que la teoría en relación con las diferencias de hormonas sexuales entre ambos sexos tiene que ver, más de lo que pensábamos, con la ocurrencia de esta enfermedad. Este hecho ha sido estudiado con anterioridad, de modo que se ha observado que la tuberculosis, sobre todo de localización pulmonar, es más frecuente en hombres, esto atribuible al efecto inhibitorio que tiene la mayor concentración de testosterona sobre la activación de macrófagos y en la producción de citosinas proinflamatorias, tales como TNF α , IFN γ , IL-12, iNOS e IL-17, causando una respuesta inadecuada y deficiente frente a la eliminación de *M. tuberculosis* posterior a la primoinfección⁽²⁶⁾. De modo que se concluyó que, el efecto protector de los estrógenos era suficiente para disminuir la frecuencia de esta enfermedad en las mujeres. Autores como Mautner ⁽²⁷⁾ y Bricker ⁽²⁸⁾ apoyaron esta teoría, sin embargo, otros autores como Brack y Gray ⁽²⁹⁾ y Long y Vogt ⁽³⁰⁾ negaban tales resultados. Vercesi y Merenda ⁽³¹⁾, Gray y Brack ⁽³²⁾ y Long y Vogt ⁽³⁰⁾ demostraron que la inyección de estrógenos no modifica el curso de la tuberculosis experimental. Carnes y Biskind ⁽³³⁾ quienes administraron testosterona en modelos experimentales, llegaron a la misma conclusión. De este modo se concluyó que más de una vía hormonal podría estar involucrada en la respuesta inmune frente a *M. tuberculosis*. Actualmente sabemos que un desbalance en la secreción aumentada del cortisol ⁶ y menores concentraciones de dehidroepiandrosterona (DHEA) podrían modificar o sinergizar el efecto intrínseco de las hormonas sexuales. Las vías endocrina e inmune trabajan en sinergia para limitar el daño tisular sostenido y desencadenado por procesos infecciosos, iniciando mecanismos de contención de daño. Sin embargo, se ha comprobado que, dependiendo de la edad y el sexo, la respuesta a la lesión y el pronóstico del paciente difieren significativamente. El cortisol tiene propiedades catabólicas e inmunosupresoras y se produce como parte de la

respuesta al estrés. En estados de balance y adecuada regulación hormonal, un aumento de cortisol conduce a un cambio en la biosíntesis adrenal (contrarregulación) de esteroides a expensas de la DHEA y su metabolito sulfatado sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) contrarrestando así el efecto catabólico e inmunosupresor del cortisol. El desequilibrio de estos esteroides (mayormente observado en sujetos mayores de 40 años), parece influir en los resultados en humanos, observando que cuando se rompe la relación cortisol/DHEA (siendo mayores las concentraciones de cortisol y menores las concentraciones de DHEA y DHEAS), existe una mayor morbilidad y mortalidad, mientras que a mayores concentraciones de DHEA tanto en sepsis, como en trauma, cicatrización de heridas, neuroprotección y quemaduras han mostrado una reducción significativa en las citosinas proinflamatorias, lo cual traduce mayores tasas de supervivencia y una mayor resistencia a estos procesos patológicos ⁽⁵³⁾. Por lo tanto, es posible que concentraciones menores de estrógenos, aunado a una disregulación en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal provoque una respuesta aún más deficiente de lo que lo haría solo las concentraciones altas de testosterona o bajas de estrógenos, no siendo capaz de limitarla solo a tejido pulmonar, sino permitiendo su extensión a otros órganos. Eso explicaría la mayor incidencia de tuberculosis extrapulmonar entre la población femenina. De hecho, nuestro estudio no es el único que ha reportado este comportamiento: poblaciones en EU ⁽³⁴⁾ y del sur de Asia ⁽³⁵⁾ (Afganistán, Pakistán, India, y Bangladesh) han reportado este fenómeno, que indica claramente la necesidad estudiar cómo es que el sexo influye ampliamente en la respuesta inmune del huésped. Pero estas diferencias sexuales en la infección pueden estar mediadas por una influencia más que hormonal. El cromosoma X expresa una serie de genes relacionados con el sistema inmune, como el receptor tipo Toll 7 (TLR7) y la quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK1), así como una serie de microRNA asociados al sistema inmunitario ⁽³⁶⁾. Esto puede llevar a niveles más altos de transcripción de genes específicos, como el TLR7, lo que lleva a respuestas más específicas para algunos patógenos y deficientes para otros ^(36,37,38). El cromosoma Y también influye en la expresión de genes inmunes, la regulación y la susceptibilidad tanto a enfermedades autoinmunes no infecciosas como a infecciosas ⁽³⁹⁾. Dadas estas diferencias es necesaria la

inclusión de mujeres en ensayos clínicos que ayuden a entender si solo el factor del género es necesario para tener una mayor incidencia de tuberculosis extrapulmonar o existen otros factores asociados aun no identificados. Son necesarios estudios clínicos que incluyan la cuantificación conjunta de hormonas sexuales, cortisol y DHEA, si presentan cambios con la edad o relación con el climaterio (nosotros no evaluamos como variable edad de menopausia ni terapias de sustitución hormonal); todos estos hallazgos podrían abrir la puerta al entendimiento de este fenómeno con mayor claridad.

Otros factores de riesgo que mostraron diferencia entre los grupos de TbP y TbE, fueron la infección por VIH, el etilismo, el tabaquismo, las anormalidades en estudios de imagen y el uso de IBP's, siendo más significativos par la incidencia de tuberculosis pulmonar que para tuberculosis extrapulmonar.

Respecto a la infección por VIH se sabe que las personas con un sistema inmunitario comprometido, tienen entre 17 a 22 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis ⁽⁴⁰⁾. En la literatura se afirma que la mayor incidencia de infección por VIH está estrechamente vinculada con una mayor incidencia de tuberculosis tanto de localización pulmonar como extrapulmonar, pero aún más a esta última (existen frecuencias relativas que varían acorde a la población estudiada que va desde el 6.4% al 36.8% en relación a la prevalencia del binomio VIH/tuberculosis extrapulmonar ⁴¹), dado que se infiere que una condición de inmunocompromiso (como ocurre en la infección por VIH), podría causar formas más graves de esta enfermedad, con una incapacidad para contener la infección exclusivamente a parénquima pulmonar, con la consecuente extensión a otros sitios, dando así origen a formas de tuberculosis extrapulmonar. En el año 2017 ⁽⁴²⁾, se publicó un metanálisis que tenía como objetivo determinar si la infección por VIH/SIDA era un factor de riesgo sólido e independiente para el desarrollo de tuberculosis extrapulmonar. Fuera de las *“inferencias teóricas de la respuesta inmune”* y su relación con tuberculosis extrapulmonar, este estudio concluyó que, tanto basado en la síntesis de variables cuantitativas como cualitativas, no era posible determinar con precisión si existía un vínculo

causal claro entre estas dos enfermedades dada la alta heterogeneidad de las poblaciones de los estudios incluidos, por lo que se sugirió la necesidad de estudios prospectivos para observar esta relación. Notamos que en nuestra población la incidencia de pacientes con VIH en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis extrapulmonar, es nula. Esto podemos explicarlo por dos situaciones. La primera situación se explica bajo la siguiente premisa: *“El VIH es más frecuente en hombres. Los hombres tienen mayor incidencia de Tuberculosis pulmonar, por tanto, es más frecuente tener hombres VIH positivos que tengan tuberculosis pulmonar”*. Acorde al sistema de vigilancia nacional mexicano ⁽⁴³⁾, se ha demostrado que existe una mayor incidencia de infección por VIH en hombres, con una frecuencia relativa del 82.2% en hombres vs el 17.8% en mujeres (en nuestra población con una frecuencia relativa de 9.43% vs 1.88% entre hombres y mujeres, respectivamente), con una proporción a nivel nacional de 4.6 hombres por cada mujer (proporción muy cercana a la obtenida en este estudio con una proporción de 5:1 hombre: mujer, respectivamente). La mayor cantidad de población con diagnóstico de VIH en nuestro estudio, se ubicó en el grupo de TbP, (11.32% vs 0% en grupo de TbP vs TbE, respectivamente), misma condición que coincidió con una mayor incidencia de población masculina en el grupo de TbP (62% vs 37% grupo TbP vs TbE, respectivamente). Siempre se ha considerado que (independientemente de las diferencias biológicas y genéticas involucradas en la respuesta inmune que ya comentamos previamente), los hombres tienen mayor predisposición (por tendencia e influencia sociocultural) a involucrarse en hábitos de riesgo, tales como mayores prácticas sexuales de riesgo (tanto heterosexuales como homosexuales) que los llevarán a mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual tales como la infección por VIH, así como una mayor incidencia de hábitos como el tabaquismo o etilismo que también están asociados de forma independiente, al mayor desarrollo de tuberculosis pulmonar. En segundo lugar, debemos mencionar que a pesar de que no encontramos a ningún paciente que contara con el diagnóstico de infección por VIH en el grupo de tuberculosis extrapulmonar, al revisar el expediente electrónico para corroborar si estos contaban con alguna determinación o screening para descartar VIH, el 62.85% no contaba (hasta el día de hoy) con ninguna determinación de VIH (al menos registrado en el expediente electrónico),

por lo que no podemos estar seguros, que esta población estudiada con tuberculosis extrapulmonar esté libre de VIH. Dados los hallazgos, entonces podemos decir que fue un mayor factor de riesgo el tener diagnóstico de VIH para el desarrollo de tuberculosis pulmonar que para tuberculosis extrapulmonar, sin embargo, es necesario en nuestra población, estandarizar programas que ante el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, sea obligatorio que cuenten con al menos una determinación de VIH y probablemente sea necesario evaluar esta variable en estudios futuros.

Respecto al hábito de tabaquismo este se encontró mayormente relacionado con el desarrollo de tuberculosis pulmonar. Varios estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que la exposición al humo del tabaco causa cambios inmunológicos, que actúan sobre los macrófagos alveolares al disminuir la producción de TNF- α , IFN- γ y el aclaramiento mucociliar, promoviendo la progresión de la enfermedad ^(45,46,47), retrasando la conversión del esputo y, por tanto, prolongando el período de transmisibilidad ⁽⁴⁷⁾. En el mundo, se calcula que más del 20% de los casos de tuberculosis son atribuibles al hábito de fumar ⁽⁴⁸⁾. Un estudio en Taiwán encontró que las personas que fuman más de 10 cigarrillos por día tienen el doble de riesgo de recaída de los no fumadores después del tratamiento adecuado ⁽⁴⁹⁾. Aunque en nuestro estudio, el 17.85% de los pacientes que contaban con antecedente de tabaquismo, presentaron al menos un episodio de recaída, el hábito tabáquico y esta última no se relacionaron significativamente. Este resultado pudo haberse afectado por el tamaño de muestra y debe ser evaluado en nuestra población en futuros estudios. Del mismo modo, el hábito tabáquico no demostró influir en la tasa de recaídas en el grupo de tuberculosis extrapulmonar.

En relación al consumo de alcohol, este mostró tener significancia como factor de riesgo para tuberculosis pulmonar. En nuestro estudio solo evaluamos el antecedente de alcoholismo, sin considerar los gramos de alcohol consumidos, ni si mantenía dicho hábito o no. Sin embargo, a pesar de eso, mostró ser factor de riesgo para el grupo de TbP. Un metanálisis realizado por L Önnroth *et al* ⁽⁵⁰⁾, donde incluyeron estudios publicados hasta 2007, indicaron que el consumo de alcohol de más de 40 gramos de etanol por día o el

diagnóstico de un trastorno por consumo de alcohol resultó en un aumento de casi tres veces el riesgo de tuberculosis. Desde entonces, se han publicado varios estudios relevantes que permiten realizar metanálisis separados sobre el consumo de alcohol, la dosificación del alcohol (incluida la evaluación de un efecto umbral) y los problemas relacionados con el alcohol como factores de riesgo para la tuberculosis. Fisiopatológicamente este fenómeno tiene su sustento en estudios experimentales en donde se ha observado que el consumo de alcohol afecta la función y la maduración de los macrófagos alveolares, esto a través de una producción a la baja de receptores de membrana de factor estimulante de macrófagos y la unión nuclear ⁽⁵¹⁾. Esta carga de tuberculosis atribuible al consumo de alcohol implica tomar medidas en las intervenciones de prevención y tratamiento en pacientes con hábito de etilismo. Por otro lado, el etilismo no parece tener relevancia como factor de riesgo para tuberculosis extrapulmonar.

Las anomalías en estudios de imagen no parecieron tener relevancia en el grupo de tuberculosis extrapulmonar. Sin embargo, decidimos incluir esta variable ya que se considera que la historia natural de la infección por *M. tuberculosis* (posterior a la primoinfección), es migrar a partir del sitio primario (parénquima pulmonar) a otros sitios por vía hematogena, de modo que se esperaría existiera alguna evidencia de dicho curso, sin embargo, no es así. No encontramos algún reporte en la literatura que describiera cuál es la incidencia de lesiones características de tuberculosis (granuloma, patrón en mijo o cavitación) en pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar. Aun así, si encontráramos lesiones características en estudios de imagen, es posible que estos hallazgos tengan poca relevancia para el diagnóstico. En general se ha demostrado que, aunque las lesiones en estudios de imagen son más frecuentes en sujetos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, y a pesar de que se ha demostrado que algunas lesiones como los nódulos miliares (patrón en mijo) y las lesiones cavitarias tienen una alta especificidad (100% y 100%, respectivamente), tienen muy baja sensibilidad (9.8% y 13%, respectivamente) teniendo una baja predicción para tuberculosis pulmonar. En caso que se demostrara la presencia de anomalías en estudios de imagen en pacientes con

tuberculosis extrapulmonar probablemente los porcentajes de sensibilidad y especificidad sean aún menores. Aun así, es necesario para investigaciones futuras, determinar cuál es el papel que juegan los hallazgos de estudios de imagen para considerar el diagnóstico de tuberculosis variedad extrapulmonar.

Respecto a la evaluación de los fármacos utilizados, el uso de IBP fue más frecuente en el grupo de tuberculosis pulmonar. Este fenómeno ya se ha evaluado y reproducido en otros estudios, atribuyendo hasta 1.3 veces en las probabilidades de desarrollar tuberculosis pulmonar ⁽⁵⁴⁾. Estudios anteriores han descrito la relación entre el uso de IBP y varias infecciones del tracto respiratorio, sin embargo, pocos estudios han dilucidado si esta asociación se relaciona a la dosis acumulada de IBP o al tiempo empleado, lo cual podría ser objeto de futuras líneas de investigación. En relación a la asociación de IBP en tuberculosis extrapulmonar, evaluamos esta variable ya que existe la controversia entre saber si los IBP tienen mayor relación con la incidencia de las variedades gastrointestinal (gástrica, intestinal, colónica) y/o peritoneal. La hipótesis se sustenta en que si bien, los pacientes con gastrectomía total o subtotal ⁽⁵⁵⁾, tienen mayor incidencia de estas variedades de tuberculosis extrapulmonar, entonces el uso de IBP, que simula este efecto (gastrectomía), puede fungir como un factor de riesgo a evaluar. Sin embargo, nuestro estudio no demostró asociación alguna entre estos dos. Un estudio realizado en el año 2013 ⁽⁵⁶⁾, evaluó esta relación (uso de IBP y tuberculosis gastrointestinal), y concluyó que no existía asociación alguna entre estas dos variables. A pesar de estas conclusiones, consideramos apropiado no tomar como verdad absoluta esta falta de asociación, ya que aún son insuficientes los estudios que evalúan esta relación, y nuestro estudio no pudo dar luz a esta situación, probablemente por el escaso número de casos de tuberculosis extrapulmonar variedad gastrointestinal, por lo que esto también abre oportunidad a una línea de investigación.

En relación al resto de fármacos evaluados, cabe destacar que los antibióticos (independientemente del tipo de tuberculosis), son el tipo de fármaco mayormente empleado antes del diagnóstico de esta enfermedad (el 100% de nuestra población estuvo expuesta a algún tipo de antibiótico). Por grupo de antibiótico, los más frecuentemente

prescritos fueron las quinolonas (con una frecuencia relativa de 27-28% para el grupo de TbE y >50% para TbP), seguido de las cefalosporinas (con una frecuencia relativa del 20% para el grupo de TbE y >40% para TbP). Es relevante comentar este hecho dada la posibilidad de generar resistencia por parte de *M. tuberculosis* ya que fármacos incluidos en estos dos grupos de antibióticos son parte de la segunda línea de tratamiento, sin mencionar que la administración de antibióticos retrasa el ingreso hospitalario y enmascara los diagnósticos correctos en pacientes con enfermedades infecciosas. El uso de fluoroquinolonas se ha asociado a un retraso en el crecimiento de *M. tuberculosis*. En los estudios en los que se han evaluado pacientes que recibieron fluoroquinolonas en monoterapia, el 83% experimentó una mejoría en los síntomas de tuberculosis, y la mejoría clínica ocurrió un promedio de 3 días después del inicio de la terapia ⁽⁵⁷⁾. Otro estudio ⁽⁵⁸⁾, evaluó el impacto del uso de fluoroquinolonas en los retrasos para el tratamiento de tuberculosis, resultando en una negatividad del frotis para la determinación de bacilos y la aparición de resistencia a fluoroquinolonas. Se demostró que aquellos que recibían fluoroquinolonas durante un periodo mayor a 5 días antes a la recolección de esputo, eran más propensos que los pacientes no expuestos a tener tinciones de esputo negativas y a experimentar un retraso en el tratamiento de la tuberculosis. El porcentaje de resistencia en este estudio ⁽⁵⁸⁾, estuvo presente en 2.6 a 11% de los pacientes con tuberculosis que fueron expuestos a fluoroquinolonas para duraciones medias de 4 a 16 días antes del diagnóstico; sin embargo, las duraciones cortas no fueron suficientes para causar la aparición frecuente de resistencia a las quinolonas según lo determinado por la mutación *gyrA*. En nuestro estudio, aunque no se realizó una correlación entre el uso de antibióticos con el número de casos de estudios paraclínicos negativos (Ver Gráfico 8), resulta interesante para investigaciones futuras evaluar qué tanto influye la terapia antibiótica previa en un resultado paraclínico falso negativo.

La principal debilidad de nuestra investigación es que fue un estudio retrospectivo con posibles sesgos de información. Existen datos relevantes que no evaluamos (previamente comentados), como lo son presencia o ausencia de menopausia, edad de la misma,

probablemente un perfil hormonal en aquellas mujeres postmenopáusicas con tuberculosis extrapulmonar, cuantificación del índice tabáquico, de los gramos de alcohol y el tiempo del consumo del mismo, tiempo de exposición a antibióticos previos al diagnóstico, etc. Probablemente otro sesgo tiene que ver con el tamaño de muestra que fue suficiente para encontrar diferencias contundentes para algunas variables (Género, VIH), pero no para otras como la presencia de Diabetes, ERC, enfermedades reumatológicas, etc.; sin embargo, se decidió realizar un estudio con una muestra no probabilística por conveniencia porque desconocíamos cual era la incidencia y el flujo de pacientes con tuberculosis extrapulmonar en el HCSAE. Dado que las asociaciones que se encontraron están limitadas a la población que acudió durante el periodo comentado (3enero del 2008 a julio del 2019) a nuestro hospital, es necesario considerar para investigaciones futuras, estudios que incluyan otras instituciones, evaluando la incidencia real de casos con tuberculosis extrapulmonar, independientemente si fueron vistos en el HCSAE o no, con grupos balanceados, que permitan identificar de mejor forma aquellas variables que mostraron significancias marginales (por ejemplo, el caso de tabaquismo). Respecto a los estudios de imagen cabe señalar que la revisión de estos, fue realizado por personal del servicio de Medicina Interna, considerando (cuando existía) la interpretación añadida a los estudios tomográficos, pero en cuanto a los estudios radiográficos, estos se interpretaron acorde a lo que se visualizaba el observador sin solicitar apoyo del servicio de radiología.

Conclusiones

La variable que mostró tener una mayor asociación para el desarrollo de tuberculosis extrapulmonar fue el sexo femenino, siendo más relevantes para tuberculosis pulmonar, la presencia de infección por VIH, tabaquismo, etilismo, hallazgos en estudios de imagen y el uso de IBP's. Dado que el diseño de nuestro estudio corresponde a un casos y controles aunado a la prevalencia de esta enfermedad, la estimación de las medidas de asociación puede diferir de los estimadores de riesgo relativo real por lo que se requiere de estudios prospectivos para comparar los resultados obtenidos.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis: Basic TB Facts. <http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/risk.htm> (Accessed on March 10, 2015).
2. World Health Organization (WHO), Global tuberculosis control, WHO report 2002, 2002, Available at: <http://www.who.int/gtb/publications>.
3. Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Tuberculosis reportada en los Estados Unidos, 2016. http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2016/pdfs/2016_Surveillance_FullReport.pdf
4. Prevención y Control de la Tuberculosis Programa Sectorial de Salud, Programa Sectorial de Salud, 2013-2018
5. "Revolución en el control de la Tuberculosis", en Salud Pública de México, Núm. 49, 2007, pp. 208-210.6. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:384.
6. Chrousos, G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.* 332, 2007.
7. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis, *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, vol. 2 (pg. 96-104)
8. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:415
9. Chan-Yeung, M., Noertjojo, K, Chan SL, Tam, CM. Sex differences in tuberculosis in Hong Kong, *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, vol. 6 (pg. 11-8)
10. Behta, JB, Durtt, A, Harvill L, Mathews KM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS er, *Chest*, 1991, vol. 99 (pg. 1134-38)
11. Quiroga, M. F. et al. Dynamics of adrenal steroids are related to variations

in T1 and Treg populations during Mycobacterium tuberculosis infection in HIV positive persons. PLoS One 7, e33061, 2012.

12. Zhenhua Yang Ying Kong, Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases, Volume 38, Issue 2, 15 January 2004, Pages 199–205

13. Lillebaek T, Andersen AB, Dirksen A, et al.: Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. Emerg Infect Dis. 2002; 8(7): 679–84.

14. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2011; 364:1441.

15. Andrews JR, Noubary F, Walensky RP, et al. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with Mycobacterium tuberculosis. Clin Infect Dis 2012; 54:784.

16. Nagasawa M, Maeda H, Okawa H, Yata J. Pulmonary miliary tuberculosis and T-cell abnormalities in a severe combined immunodeficient patient reconstituted with haploidentical bone marrow transplantation. Int J Hematol 1994; 59:303.

17. Gavaldá J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. Transplantation 1997; 63:1278.

18. Martínez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. Eur J Immunol. 2014 Mar;44(3):617-2

19. Heo EY, Choi N -K, Yang BR, et al. Tuberculosis is frequently diagnosed within 12 months of diabetes mellitus. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2015;19(9):1098 -1101.

20. Yang BR, Kang YA, Heo EY, et al. Regional differences in the incidence of tuberculosis among patients with newly diagnosed diabetes mellitus. Clin Respir J. 2018;12(4):1732 -1738.

- 21.** http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/de-scargas/pdf/estandares_atencion_tb_sinlogos.pdf
- 22.** Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (10) : 626–38.
- 23.** Markle JG, Fish EN. Sex matters in immunity. *Trends Immunol.* 2014;35(3):97–104
- 24.** vom Steeg LG, Klein SL. Sex Matters in Infectious Disease Pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2016;12(2): e1005374
- 25.** Bernin H, Lotter H. Sex bias in the outcome of human tropical infectious diseases: influence of steroid hormones. *J Infect Dis.* 2014;209 Suppl 3: S107–13
- 26.** ESTELA ISABEL BINI, INMUNIDAD Y ESTEROIDES SEXUALES EN LA TUBERCULOSIS ESTUDIOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES, Universidad de Buenos Aires, Septiembre de 2015.
- 27.** Mautner, H., *Monatsch. Kinderheilk.* 21, 38 (1921)
- 28.** Bricker, FM, Z. *Tuberk.* , 40 , 198 (1924)
- 29.** Brack, CB, y Gray, LA, *Endocrin.* , 27 , 322 (1940).
- 30.** Long, ER y Vogt, AB, *Amer. Rev. Tuberc.* , 44 , 196 (1941).
- 31.** Vercesi, R., y Merenda, P., *Riv. Medicina. Soc. della tuberc.* , 10 , 42 (1933).
- 32.** Gray, LA, y Brack, CB, *Endocrin.* , 24 , 645 (1939).
- 33.** Carnes, WH, y Biskind, O, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* , 66 , 297 (1940).
- 34.**
- 35.** Mehraj, J., Khan, ZY, Saeed, DK, Shakoor, S., y Hasan, R. Extrapulmonary tuberculosis among females in South Asia—gap analysis. *International Journal*

of Mycobacteriology, 2016, 5 (4), 392–399.

36. Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *Journal of Autoimmunity*. 2012;38(2):J187–J92

37. Pisitkun P, Deane JA, Difilippantonio MJ, Tarasenko T, Satterthwaite AB, Bolland S. Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication. *Science*. 2006;312(5780):1669–72.

38. Karnam G, Rygiel TP, Raaben M, Grinwis GCM, Coenjaerts FE, Rensing ME, et al. CD200 Receptor Controls Sex-Specific TLR7 Responses to Viral Infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(5)

39. Case LK, Teuscher C. Y genetic variation and phenotypic diversity in health and disease. *Biol Sex Differ*. 2015; 6:6

40. Vecchione, MB, Eiras, J., Suarez, GV, Angerami, MT, Márquez, C., Sued, O., Bruttomesso, AC. Determination of dehydroepiandrosterone and its

biologically active oxygenated metabolites in human plasma evinces a hormonal imbalance during HIV-TB coinfection- *SCieNtific REPorTS*, *Nature*, 2018, 8:6692

41. Mohammed, H., Assefa, N., & Mengistie, B. (2018). Prevalence of extrapulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: a systemic review and meta-analysis. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, Volume 10, 225–237.

42. Shivakoti, R., Sharma, D., Mamoon, G., & Pham, K. (2016). Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*, 45(1), 11–21.

43. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA. Dirección General de Epidemiología/SS. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización de 1983 al 1er. trimestre de 2019. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/468354/RN_1erTrim_2019.

pdf

44. Feng Y, Kong Y, Barnes PF, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun.* 2011;79(1):29–37

45. Shaler CR, Horvath CN, McCormick S, et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(3)

46. O’Leary SM, Coleman MM, Chew WM, et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(12):1430–6

47. Nijenbandring Boer R, e Oliveira Souza Filho JB, Cobelens F, et al. Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)* 2014;94(1):87–

48. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PreencionControlTuberculosis2013_2018.pdf

49. Yen YF, Yen MY, Lin YS, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful antituberculosis treatment: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;14(4):492–8.

50. Imtiaz, S., Shield, K. D., Roerecke, M., Samokhvalov, A. V., Lönnroth, K., & Rehm, J. (2017). Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *European Respiratory Journal*, 50(1), 1700216.

51. Joshi, P. C., Applewhite, L., Ritzenthaler, J. D., Roman, J., Fernandez, A. L., Eaton, D. C., ... Guidot, D. M. (2005). Chronic Ethanol Ingestion in Rats Decreases Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor Expression and Downstream Signaling in the Alveolar Macrophage. *The Journal of Immunology*, 175(10), 6837–6845.

52. Norma Oficial Mexicana NOM-035-

SSA2-2012, Para la prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer.

53. Heaney, J. L. J., Carroll, D., & Phillips, A. C. (2014). Physical Activity, Life Events Stress, Cortisol, and DHEA: Preliminary Findings That Physical Activity May Buffer Against the Negative Effects of Stress. *Journal of Aging and Physical Activity*, 22(4), 465–473.

54. Cheng, K.-C., Liao, K.-F., Lin, C.-L., & Lai, S.-W. (2017). Correlation of Proton Pump Inhibitors with Pulmonary Tuberculosis: A Case-Control Study in Taiwan. *Frontiers in Pharmacology*, 8

55. 14. Snider DE. Tuberculosis and gastrectomy. *Chest*. 1985; 87:414–415.

56. Kyoung Sup Hong, Seung Joo Kang, et al., Gastrointestinal tuberculosis is not

associated with proton pump inhibitors: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterology*, 2013; 19(2): 258-264

57. Dooley, K. E., Golub, J., Goes, F. S., Merz, W. G., & Sterling, T. R. (2002). Empiric Treatment of Community-Acquired Pneumonia with Fluoroquinolones, and Delays in the Treatment of Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 34(12), 1607–1612

58. Jeon CY, Calver AD, Victor TC, et al., Use of fluoroquinolone antibiotics leads to tuberculosis treatment delay in a South African gold mining community. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jan;15(1):77-83.