

Hernández Muñoz, Mónica¹
Silva G., Óscar Gerardo¹
Rangel A., Juan Manuel¹
Sánchez N., María del Rosario¹

Mycobacterium tuberculosis resistente a fármacos de primera línea en Guanajuato, México

Mycobacterium tuberculosis resistant to first-line drugs in Guanajuato, Mexico

Fecha de aceptación: octubre 2023

Resumen

ANTECEDENTES. México es el tercer lugar mundial en resistencia a los antimicrobianos contra la tuberculosis. En este estudio se describe la prevalencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a fármacos de primera línea en el estado de Guanajuato.

METODOLOGÍA. Se realizó un estudio descriptivo transversal retrolectivo en 1 194 muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis; incluye datos recabados de pacientes con muestras de expectoración o aspirado broncoalveolar. Las muestras fueron cultivadas, analizadas e identificadas para *M. tuberculosis* mediante la prueba inmunocromatográfica lateral para detección del antígeno MPT64 y la morfología colonial característica de los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) mediante tinción Ziehl-Neelsen. Los cultivos positivos a *M. tuberculosis* fueron sometidos a pruebas de farmacosenibilidad (PFS) primero a rifampicina e isoniacida, y posteriormente pirazinamida. Los datos se presentaron como prevalencia de resistencia.

RESULTADOS. De 1 194 muestras clínicas con sospecha de tuberculosis en el periodo de enero de 2021 a septiembre de 2022, 58 fueron positivas a la prueba del complejo *M. tuberculosis*. La prevalencia de resistencia a rifampicina fue de 7%, a isoniacida 9% y a pirazinamida 38%. En pacientes sin tratamiento previo fue de 63% (10) y con tratamiento previo de 25% (10).

CONCLUSIÓN. La prevalencia de *M. tuberculosis* resistente a pirazinamida (38%) es mayor a la rifampicina (7%) e isoniacida (9%) en los pacientes con tuberculosis de Guanajuato en el periodo de enero de 2021 a septiembre de 2022.
Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, *tuberculosis pulmonar*, *Pirazinamida*, *rifampicina*, *isoniácida*.

Abstract

INTRODUCTION. Mexico ranks third in resistance to antimicrobials intended to treat tuberculosis. In this study, will describe the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to first-line drugs in the state of Guanajuato.

METHODOLOGY. A retrolective cross-sectional descriptive study was carried out in 1 194 samples from patients with suspected tuberculosis. The study includes data collected from patients with samples obtained by expectoration or bronchoalveolar aspirate. The samples were cultured, analyzed, and identified for *M. tuberculosis* using the lateral immunochromatographic test for the detection of the MPT64 antigen and by the characteristic colonial morphology of acid-fast bacilli (AFB) using Ziehl-Neelsen stain. Cultures positive for *M. tuberculosis* were analyzed by drug susceptibility tests (PFS) in the first instance to rifampicin and isoniazid, and later to pyrazinamide. Data were presented as prevalence of resistance to the different drugs.

RESULTS. Of 1 194 clinical samples with suspected tuberculosis in the period from January 2021 to September 2022, 58 were positive to the *M. tuberculosis* complex test. The prevalence of resistance to rifampicin was 7%, that of isoniazid 9% and pyrazinamide 38%. Meanwhile, the prevalence of resistance to antibiotics in patients without prior treatment was 63% (10) and with prior treatment 25% (10).

CONCLUSION. The prevalence of *M. tuberculosis* resistant to pyrazinamide (38%) is higher than rifampicin (7%) and isoniazid (9%) in patients with tuberculosis in Guanajuato in the period January 2021 to September 2022.
Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, *pulmonary tuberculosis*, *pyrazinamide*, *rifampicin*, *isoniazid*.

¹ Laboratorio Estatal de Salud Pública de Guanajuato, Secretaría de Salud de Guanajuato
Correspondencia: Dra. Mónica Hernández Muñoz

Beta 208, Industrial Delta, C.P. 37545, León, Guanajuato, México
Dirección electrónica: controlmicrobiologico.laesap@gmail.com
Teléfono: 47 7132 2495

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad transmisible y es una de las principales causas de mala salud y muerte en el mundo¹ causada por el bacilo *M. tuberculosis*, éste se esparce cuando el portador libera bacterias en el aire mediante aerosoles; afecta principalmente a los pulmones, pero también puede dañar otros sitios.² Su principal manifestación es tos con expectoración de más de 15 días, y puede presentarse con fiebre por las tardes, pérdida de peso sin causa aparente, sudoraciones nocturnas, falta de apetito y sensación de cansancio.² Además, en un estado crónico puede existir dolor de pecho, dificultad para respirar, sangrado al toser y dolor de cabeza.³

Antes de la pandemia del coronavirus, la tuberculosis era la principal causa de muerte por una simple exposición al agente infeccioso.³ La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene proyectado disminuir la incidencia de tuberculosis en 4% anual; sin embargo, de 2015 a 2020 sólo se alcanzó un 2% cada año; y para 2020, 9.9 millones enfermaron de tuberculosis (5.5 millones hombres, 3.3 millones mujeres y 1.1 millones niños).³ Aun así, se estima que entre 2000 y 2020 se salvaron 66 millones de vidas gracias al diagnóstico y tratamiento oportunos.³

En México se cuenta con el Programa de Acción de Tuberculosis que contribuye a mejorar la calidad de vida de las personas infectadas y en riesgo mediante la promoción, prevención, tratamiento y vigilancia de la tuberculosis, disminuyendo los riesgos de enfermar y morir por esta causa. La vigilancia epidemiológica incluye el diagnóstico por medio de signos y síntomas, se confirma por el laboratorio mediante baciloscopia y cultivo y se evalúa el daño provocado con radiografía de tórax.^{4,5} En 2019 en México la Secretaría de Salud notificó 24 448 casos de tuberculosis en todo el país, donde se reportó incremento de nuevos casos y muertes en ocho estados.

Actualmente el tratamiento contra la tuberculosis es seguro y eficaz hasta en 99% de los casos, siempre y cuando exista apego durante los seis meses indicados, de lo contrario, se puede producir resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, la terapia farmacológica se debe controlar y supervisar estrictamente para asegurar que el paciente cumpla con la prescripción.^{6,7} Los fármacos de primera línea son la rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol con esquemas de seis meses. Si bien la incidencia de tuberculosis en México es baja comparada con países de Oriente e India, nuestro país ocupa el tercer lugar en resistencia a los antimicrobianos destinados a tratarla.⁴

La resistencia a antibióticos de primera línea sucede por factores propios de la bacteria, genéticos de la persona y falta de apego al tratamiento.⁸ La rifampicina se ha usado desde la mitad del siglo pasado y sigue siendo el fármaco de elección contra la tuberculosis.¹ Dicho fármaco actúa a través de la unión con la ARN polimerasa de *M. tuberculosis* interfiriendo en la síntesis de proteínas, y con ello mata a la bacteria.⁹ La resistencia a la rifampicina se puede dar por la presencia de genes resistentes (*rpoB*) que impiden la unión de la rifampicina a la ARN polimerasa; por la presencia de bombas de eflujo e inclusive por la disminución de la permeabilidad de la membrana.¹

Por su parte, la pirazinamida es un profármaco que se hidroliza a ácido pirazinoico por medio de la pirazinamidas/nicotinamilasa, una amilasa que es codificada por el gen *pncA*, la cual se ha reportado que cuando disminuye su expresión o tiene una mutación en el gen *pncA* se asocia con resistencia.¹⁰ La resistencia a los antibióticos de primera línea se ha convertido en un problema mayor en el control de la tuberculosis.

Por lo tanto, es de nuestro interés describir la prevalencia de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos de primera línea en el periodo 2021 a 2022 observada en el estado de Guanajuato.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo transversal retrolectivo del periodo 2021 a 2022 con 1 194 muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis en el estado de Guanajuato, México. Los pacientes fueron diagnosticados mediante baciloscopia, radiología o sospecha clínica. De estos pacientes, para el estudio de farmacosenibilidad se incluyó a quienes tuvieron resultado positivo al complejo *M. tuberculosis* y resultados de PFS a rifampicina e isoniazida.

Obtención de las muestras y preparación

Las muestras se obtuvieron por expectoración o aspirado broncoalveolar, posteriormente se descontaminaron con NaOH al 4%, se neutralizaron con HCl 1 N usando como indicador al rojo de fenol para tener un pH de 6.5-7.2 (técnica de Petroff). Se cultivaron en dos tubos de lotes diferentes de medio sólido de Löwenstein-Jensen, y uno en medio Stonebrink. Las siembras se incubaron a 37 ± 1 °C, se realizó una lectura de evaluación del proceso de descontaminación a los dos a tres días, y posteriormente a los 7, 14, 21, 28 días y hasta por ocho semanas para observar desarrollo de colonias sugerentes de *M. tuberculosis*.

Identificación de *Mycobacterium tuberculosis*

La identificación del complejo *M. tuberculosis* se realizó en las colonias sugerentes mediante la prueba inmunocromatográfica lateral para la detección del antígeno MPT64. Además, se realizó la tinción de Ziehl-Neelsen para identificar la morfología colonial característica de los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) y evaluar la presencia de contaminación.

Pruebas de farmacosenibilidad

Las cepas positivas al complejo *M. tuberculosis* y libres de contaminación se enviaron al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica para realizar las PFS de primera línea por el método fluorométrico MGIT960 para la resistencia a los antibióticos isoniazida y rifampicina. La resistencia a la pirazinamida se probó con el método enzimático Wayne¹¹ a partir del antibiótico liofilizado y suplemento de enriquecimiento.

Análisis de datos

Los datos se recolectaron en forma estandarizada y se analizaron utilizando el *software* SPSS 23. Los resultados se muestran como prevalencia de *M. tuberculosis* resistentes a antibióticos de primera línea. Las *M. tuberculosis* se clasificaron como sensible, monorresistente, multirresistente y polirresistente de acuerdo con la NOM-006-SSA2-2013. Las variables categóricas se compararon usando la prueba Chi cuadrada. Los pacientes se categorizaron por tipo de resistencia y aplicación de tratamiento previo. Se consideraron resultados estadísticamente significativos con una $p < 0.05$.

Resultados

De 1 194 muestras clínicas con sospecha de tuberculosis en el periodo de enero de 2021 a septiembre de 2022, 58 fueron positivas a la prueba del complejo *M. tuberculosis*, a 55 se les realizó PFS a rifampicina, isoniacida y pirazinamida y a tres sólo rifampicina e isoniacida (cuadro 1). En la figura 1 se muestran las prevalencias de la monorresistencia a los antibióticos.

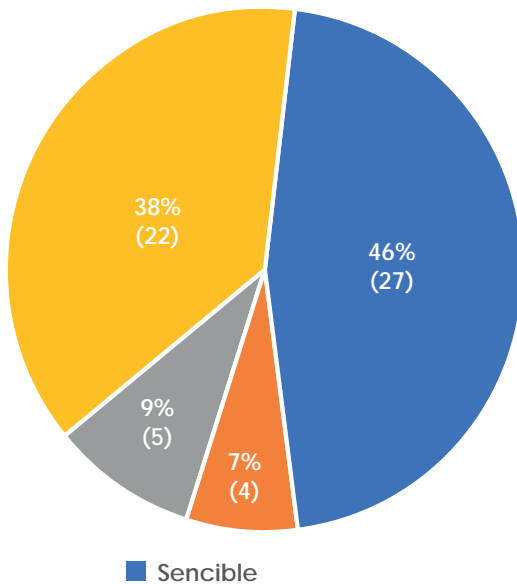
Cuadro 1.
Pruebas de farmacosenibilidad en muestras positivas a *M. tuberculosis*

Id muestra	Tipo de muestra	Fecha recepción PFS	Resultado de identificación	Rifampicina	Isoniacida	Pirazinamida	Tratamiento previo
1	Expectoración	03/03/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	NR	SI
2	Expectoración	13/04/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	NR	SI
3	Expectoración	06/05/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	NR	NO
4	Expectoración	21/04/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	R	R	SI
5	Expectoración	09/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	R	S	S	SI
6	Expectoración	30/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
7	Expectoración	30/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
8	Expectoración	30/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
9	Expectoración	14/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
10	Expectoración	14/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
11	Expectoración	28/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
12	Expectoración	28/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SI
13	Expectoración	04/08/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
14	Expectoración	19/08/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
15	Expectoración	28/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
16	Expectoración	25/08/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	NO
17	Expectoración	15/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	S/INF
18	Expectoración	22/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
19	Expectoración	15/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	R	S	R	SI
20	Expectoración	20/10/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	NO
21	Expectoración	29/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	R	R	S	SI
22	Expectoración	27/10/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SI
23	Expectoración	19/01/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
24	Expectoración	09/02/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	R	S	SI
25	Expectoración	02/03/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
26	Expectoración	09/03/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SI
27	Expectoración	23/03/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
28	Expectoración	04/05/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
29	Asp. Broncoalveolar	04/05/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
30	Expectoración	01/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
31	Expectoración	25/05/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SI
32	Expectoración	01/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	NO
33	Expectoración	01/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI
34	Expectoración	08/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SI

35	Expectoración	08/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	NO
36	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	NR	sí
37	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	R	s	NO
38	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
39	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
40	Expectoración	06/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
41	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	NR	NO
42	Expectoración	15/09/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
43	Expectoración	22/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
44	Expectoración	06/07/2022	<i>M. tuberculosis</i>	R	s	R	sí
45	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
46	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
47	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	NO
48	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí
49	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
50	Expectoración	23/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	NO
51	Expectoración	29/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	R	R	sí
52	Expectoración	22/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí
53	Asp. broncoalveolar	06/07/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	NO
54	Expectoración	17/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí
55	Expectoración	11/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
56	Expectoración	12/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	NR	sí
57	Expectoración	24/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
58	Expectoración	31/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí

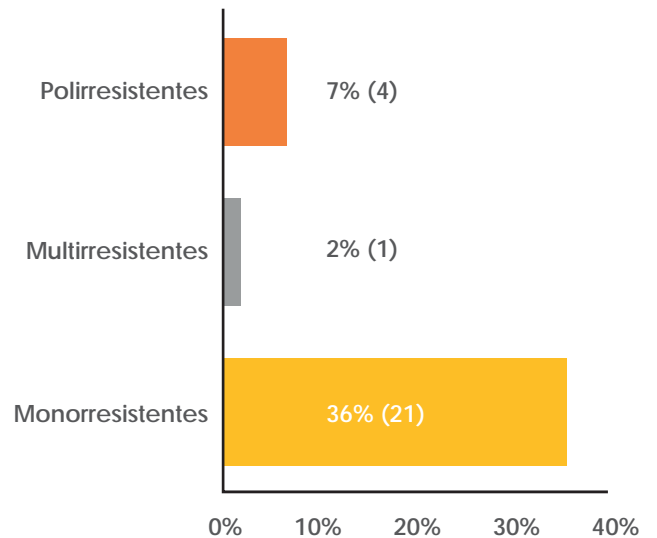
ASP: aspirado, NR: no realizado, s: sensible, SINF: sin información disponible, R: resistente.

Figura 1.



Resistencia a los fármacos de primera línea. Los resultados se presentan como la prevalencia de la resistencia en el periodo enero 2021-septiembre 2022

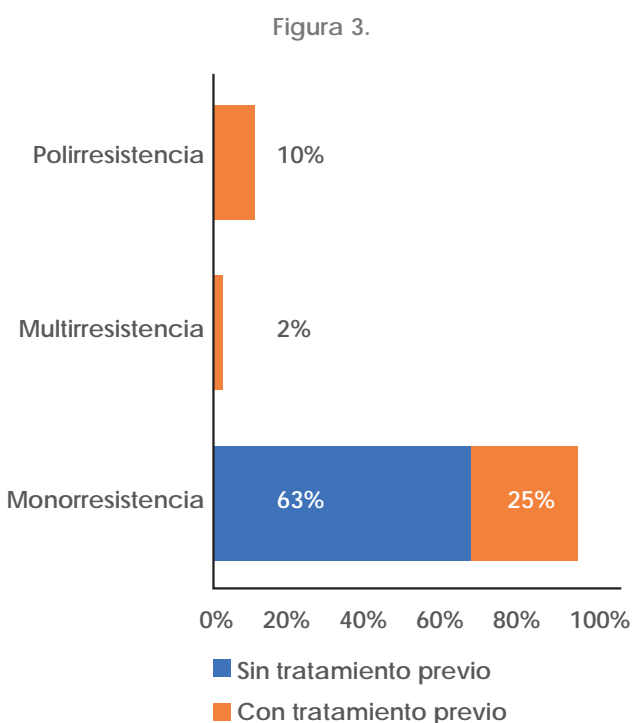
Figura 2.



Tipo de resistencia presente en los cultivos de *M. tuberculosis*. Monorresistente: resistente a un solo fármaco. Multirresistente: resistente a rifampicina e isoniacida. Polirresistente: resistente a rifampicina y pirazinamida o resistente a rifampicina y pirazinamida.

Los resultados de la categorización de resistencia a *M. tuberculosis* definido en la NOM-006-SSA2-2013 y las PFS realizadas, se muestran en la figura 2. Cabe destacar que la monorresistencia se debió principalmente a la pirazinamida con 31% (18). La prevalencia a la resistencia a los antibióticos en los pacientes sin tratamiento previo (16) y con tratamiento previo (26) se muestran en la figura 3. Al evaluar la resistencia sin tratamiento previo encontramos que no presentaron multirresistencia ni polirresistencia. De manera interesante, 20% de los pacientes que tuvieron tratamiento previo presentaron monorresistencia a la pirazinamida, mientras que 50% de los pacientes sin tratamiento previo mostraron monorresistencia a la pirazinamida.

Por su parte, el 100% de los pacientes con resistencia a rifampicina habían recibido tratamiento previo, mientras que con la isoniacida fue el 80%. Sin embargo, sólo 55% de los pacientes con resistencia a pirazinamida recibieron un tratamiento previo.



Prevalencia a la resistencia a los antibióticos en los pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. La prevalencia se muestra en porcentaje

Discusión

La Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato junto con el Laboratorio Estatal de Salud Pública (LaESAP) buscan la existencia de resistencia a antibióticos de primera línea en el tratamiento de tuberculosis.

En nuestro estudio encontramos que la prevalencia a *M. tuberculosis* monorresistentes es de 36%, la multirresistencia es de 2% y la polirresistencia es de 7%. En Jalisco, México, en 2017 se informó 26.9% de monorresistencia, 14.2% de polirresistencia y 7.9 de multirresistencia;¹² y para

2019 la monorresistencia se incrementó a 47.7% y disminuyó la multirresistencia 11.6%.⁵ Por su parte, en 2017 en el Estado de México se reportó 31% de monorresistencia y 12% de multirresistencia⁵; a su vez, en Veracruz se informó 17% de monorresistencia y 6% de multirresistencia.¹³ Los hallazgos sugieren que aunque son estados del mismo país, e incluso se miden en diferente tiempo, la prevalencia a la resistencia a los antibióticos contra la tuberculosis es dinámica y de ahí la importancia de crear programas que detecten las causas y se enfoquen en disminuir la resistencia.

Por otra parte, encontramos menor resistencia a rifampicina (7%) e isoniacida (9%), pero alta resistencia a la pirazinamida (38%). Diferente a lo reportado en 2015 en Jalisco, donde la prevalencia a la resistencia a isoniacida fue de 40% y a rifampicina de 20%.¹⁴ La pirazinamida tiene una mayor actividad a pH de cinco en los fagolisosomas, a diferencia de los otros fármacos.¹⁰ La micobacteria secreta la pirazinamidasa que cataliza la conversión de nicotinamida en niacina, así alcaliniza el medio y permite su proliferación, al administrar la pirazinamida dicha enzima activa la pirazinamida en ácido pirazinoico, teniendo un efecto micobactericida. Se ha reportado que 70% de las micobacterias que son resistentes a la pirazinamida presentan mutaciones en el gen *pncA*, el cual codifica para la pirazinamidasa inactivando el fármaco.^{15,16} Dentro del organismo, el principal reservorio de *M. tuberculosis* son los macrófagos alveolares, debido a que tardan en generar la respuesta inflamatoria que permite eliminar la *M. tuberculosis*,¹⁶ de manera que el comienzo tardío podría permitir la proliferación y la adquisición de resistencia a la pirazinamida.

Cuando hay infección por COVID la respuesta inicial al patógeno se constituye por los factores antimicrobianos solubles y los macrófagos alveolares, en donde existe desregulación de la respuesta inflamatoria y alteración del inflammasoma que desencadena la piroptosis y promueve el fenómeno de inmunoparálisis.¹⁷ En 2022 un estudio realizado alrededor del mundo evidenció que la coinfección con tuberculosis y COVID-19 incrementa los daños pulmonares y la mortalidad en los pacientes, y que los factores que influyen para agravar la enfermedad son la edad, el tratamiento previo y las comorbilidades como la diabetes.¹⁸ En nuestro estudio, 55% (12) de los pacientes con resistencia a rifampicina se habían sometido a un tratamiento previo y 50% (11) de los declaró padecer una comorbilidad, principalmente diabetes, caracterizada por un estado inflamatorio constante, que unido a la probable presencia de COVID podrían desencadenar la respuesta inmune que favoreciera la resistencia a pirazinamida.

Nuestro estudio es el primero que describe la prevalencia epidemiológica de la resistencia de fármacos de primera línea contra la tuberculosis en el estado de Guanajuato, y con ello se evidencia la importancia de monitorear su patrón de resistencia, a fin de dirigir las futuras investigaciones a elucidar los mecanismos de resistencia de la pirazinamida y de los demás antibióticos empleados contra tuberculosis para mejorar la eficacia de los tratamientos y disminuir su resistencia. Por su parte, este estudio evidencia la necesidad de implementar metodologías moleculares como PCR para la identificación de genes de resistencia o espectrometría de masas (como la MALDI-TOF) para identificar metabolitos característicos de resistencia a

los antibióticos de primera línea contra la tuberculosis, que ayuden reducir el tiempo de diagnóstico y realizar un mejor enfoque del tratamiento. Cabe mencionar que este estudio presenta algunas limitaciones a considerar, como realizar las PFS para algunas muestras y para algunos antibióticos de primera línea, no contar con todo el historial clínico de los pacientes que nos permitan dar un mejor seguimiento para atribuir causas de resistencia a los antibióticos, lo que remarca la importancia de hacer un diagnóstico integral de los pacientes.

Conclusión

La prevalencia de *M. tuberculosis* resistente a pirazinamida es de 38%, la cual es mayor que a la rifampicina (7%) y la isoniazida (9%) en los pacientes con tuberculosis en Guanajuato en el periodo enero 2021-septiembre 2022. Los factores que influyen son la aplicación de tratamientos previos y la presencia de comorbilidades. Dato que se debe considerar para prevenir el fracaso terapéutico de los fármacos de primera línea contra la tuberculosis.

Referencias

- Xu, G., Liu, H., Jia, X., Wang, X. y Xu, P., "Mechanisms and detection methods of *Mycobacterium tuberculosis* rifampicin resistance: the phenomenon of drug resistance is complex", *Tuberculosis*, 2021, 128.
- World Health Organization, "Global tuberculosis report 2021", Ginebra, WHO, 2021.
- Organización Mundial de la Salud, "Tuberculosis 2021". Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
- Tuberculosis | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx, 2016. Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis>.
- Flores-Treviño, S., Rodríguez-Noriega, E., Garza-González, E., González-Díaz, E., Esparza-Ahumada, S., Escobedo-Sánchez, R. *et al.*, "Clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in Mexico", *PLoS One*, 2019, 14 (8): 1-9.
- Organización Panamericana de Salud-Organización Mundial de la Salud, "Tuberculosis". Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>.
- Caminero, J.A., Cayla, J.A., García-García, J.M., García-Pérez, F.J., Palacios, J.J. y Ruiz-Manzano, J., "Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos", *Arch Bronconeumol*, 2017, 53 (9): 501-509.
- Castillo Rodal, A.I., "Tuberculosis, enfermedad antigua sin erradicarse", *Boletín UNAM-DGCS*, 2022, 232. Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2022_232.html.
- Zaw, M.T., Emran, N.A y Lin, Z., "Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*", *J Infect Public Health*, 2018, 11 (5): 605-610.
- Lamont, E.A., Dillon, N.A. y Baughn, A.D., "The bewildering antitubercular action of pyrazinamide", *Microbiol Mol Biol Rev*, 2020, 84 (2): 1-15.
- Gutiérrez-Aroca, J.B., Ruiz, P. y Casal, M., "Antimicrobial resistance in tuberculosis", *Rev Esp Quimioter*, 2013, 26 (4): 332-336.
- López-Ávalos, G., González-Palomar, G., López-Rodríguez, M., Vázquez-Chacón, C.A., Mora-Aguilera, G., González-Barrios, J.A. *et al.*, "Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* and transmission associated with first-line drug resistance: a first analysis in Jalisco, Mexico", *J Glob Antimicrob Resist*, 2017, 11: 90-97.
- Almaraz-Velasco, R., Munro-Rojas, D., Fuentes-Domínguez, J., Muñoz-Salazar, R., Ibarra-Estela, M., Guevara-Méndez, A. *et al.*, "A first insight into the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Veracruz, Mexico", *Int J Mycobacteriology*, 2017, 6 (1): 14.
- Flores-Treviño, S., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., González-Díaz, E., Pérez-Gómez, H.R., Bocanegra-García, V. *et al.*, "Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* from Guadalajara, Mexico and identification of a rare multidrug resistant beijing genotype", R. Manganelli, ed., *PLoS One*, 2015, 10 (2): e0118095.
- Che, Y., Bo, D., Lin, X., Chen, T., He, T. y Lin, Y., "Phenotypic and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Ningbo, China", *BMC Infect Dis*, 2021, 21 (1): 1-8.
- Ahmad, F., Rani, A., Alam, A., Zarin, S., Pandey, S., Singh, H. *et al.*, "Macrophage: a cell with many faces and functions in tuberculosis", *Front Immunol*, 2022, 13: 1-18.
- Sánchez-Pérez, J.H., "Tuberculosis in Mexico in times of COVID-19: some reflections", *Enf Emerg*, 2021, 20 (3): 160-165.
- Migliori, G.B., Casco, N., Jorge, A.L., Palmero, D.J., Alffenaar, J.W., Denholm, J. *et al.*, "Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort", *Eur Respir J*, 2022, 59 (3): 2102538.

Agradecimientos

Agradecemos a INDRE por las PFS realizadas, así como al Instituto de Salud Pública del Estado de Guanajuato (ISAPEG).

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y publicación del presente artículo de investigación.

Financiamiento: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.