

Mycobacterium tuberculosis en muestras de pacientes pulmonares y extrapulmonares del Hospital Vicente Corral Moscoso



Ortiz Riera, Carlita Maribel; Aspiazu Himostroza, Karla; Pacheco Cárdenas, Karla Estefanía

 **Carlita Maribel Ortiz Riera**
carlita.ortiz.66@est.ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Karla Aspiazu Himostroza**
kaspiazuh@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Karla Estefanía Pacheco Cárdenas**
karla.pacheco@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolívia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 5, núm. 14, 2022
editor@revistavive.org

Recepción: 08 Junio 2022
Aprobación: 21 Junio 2022
Publicación: 04 Agosto 2022

URL: <http://portal.amelica.org/amei/journal/541/5413338015/>

Resumen: La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* cuya prevalencia a nivel mundial lejos de disminuir cada vez cobra un número mayor de morbimortalidad aunado al incremento de la resistencia bacteriana. **Objetivos.** Caracterizar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* con las variables de estudio que presentan mayor asociación con la enfermedad: tipo de muestra, sexo biológico, origen, grupo etario, área hospitalaria, susceptibilidad a rifampicina y tipo de diagnóstico. **Materiales y métodos.** Estudio con enfoque cuantitativo descriptivo, documental, cuya muestra estuvo conformada por 62 aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* procesadas por baciloscopia, cultivo y técnicas moleculares, Hospital Vicente Corral Moscoso durante el periodo 2019-2020. **Resultados.** *Mycobacterium tuberculosis* fue más prevalente en el grupo de adultos representando el 71%, con una edad media de 47 años, predomina el sexo masculino con 75.8%, el área hospitalaria de mayor ingreso fue emergencia con 66.13%, con muestras de origen pulmonar 88.71%. Los pacientes que presentaron coinfección de tuberculosis a VIH fueron de 11.29%. El método diagnóstico más empleado fue baciloscopia con cultivo representado el 41.9%. La presencia de resistencia a rifampicina correspondiente a 13% en muestras pulmonares como extrapulmonares. **Conclusiones.** La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que se caracteriza por el periodo de latencia prolongado entre la infección inicial y las manifestaciones clínicas, pudiendo ser transmitido por las vías directa o indirecta. Sus altas tasas de morbimortalidad son elevadas en grupos poblacionales adultos prioritariamente del sexo masculino aunado a serie de factores de base como el tabaquismo.

Palabras clave: Diagnóstico, Extrapulmonar, *Mycobacterium tuberculosis*, Resistencia, Rifampicina.

Abstract: Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* whose worldwide prevalence, far from decreasing, is increasing its morbimortality, together with the increase of bacterial resistance. **Objectives.** To characterize *Mycobacterium tuberculosis* infection with the study variables that are most associated with the disease: type of sample, biological sex, origin, age group, hospital area, susceptibility to rifampicin and type of diagnosis. **Materials and methods.** A quantitative descriptive, documentary approach study, whose sample consisted of 62 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* processed by smear microscopy, culture and molecular techniques, Vicente Corral Moscoso

Hospital during the period 2019-2020. **Results.** *Mycobacterium tuberculosis* was more prevalent in the adult group representing 71%, with a mean age of 47 years, male sex predominates with 75.8%, the hospital area of greatest admission was emergency with 66.13%, with samples of pulmonary origin 88.71%. The number of patients with tuberculosis/HIV coinfection was 11.29%. The most commonly used diagnostic method was smear microscopy with culture, representing 41.9%. The presence of rifampicin resistance corresponded to 13% in pulmonary and extrapulmonary samples. **Conclusions.** Tuberculosis is an infectious disease characterized by a long latency period between the initial infection and clinical manifestations, and can be transmitted by direct or indirect routes. Its high morbimortality rates are elevated in adult population groups, mainly males, together with a series of underlying factors such as smoking.

Keywords: Diagnosis, Extrapulmonary, *Mycobacterium tuberculosis*, Resistance, Rifampicin.

Resumo: A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, cuja prevalência mundial, longe de diminuir, está aumentando em morbidade e mortalidade, juntamente com o aumento da resistência bacteriana. **Objetivo.** Para caracterizar a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* com as variáveis de estudo mais associadas à doença: tipo de amostra, sexo biológico, origem, faixa etária, área hospitalar, suscetibilidade à rifampicina e tipo de diagnóstico. **Materiais e métodos.** Um estudo descritivo quantitativo, documental, cuja amostra consistiu de 62 isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* processados por microscopia de esfregaço, cultura e técnicas moleculares, Hospital Vicente Corral Moscoso durante o período de 2019-2020. **Resultados.** *Mycobacterium tuberculosis* foi mais prevalente no grupo adulto representando 71%, com uma idade média de 47 anos, predominantemente masculina com 75,8%, a área hospitalar de maior internação foi de emergência com 66,13%, com amostras de origem pulmonar 88,71%. O número de pacientes com co-infecção TB/HIV foi de 11,29%. O método de diagnóstico mais frequentemente utilizado foi a microscopia de esfregaço com cultura, representando 41,9%. A presença de resistência à rifampicina correspondeu a 13% tanto em amostras pulmonares quanto extrapulmonares. **Conclusões.** A tuberculose é uma doença infecciosa caracterizada por um período prolongado de latência entre a infecção inicial e manifestações clínicas, e pode ser transmitida por vias diretas ou indiretas. Suas altas taxas de morbidade e mortalidade são altas em grupos da população adulta, principalmente homens, juntamente com uma série de fatores subjacentes, como o tabagismo.

Palavras-chave: Diagnóstico, Extrapulmonar, *Mycobacterium tuberculosis*, Resistência, Rifampicina.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis* cuya afección principal es a nivel pulmonar (1). Sin embargo, puede diseminarse a diferentes órganos como: el sistema

gastrointestinal, la piel, el sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético y el hígado (2). La transmisión se realiza mediante la inhalación de gotículas, de personas que expulsan el *Mycobacterium tuberculosis* a través de aerosoles (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que “10 millones de personas enfermaron de tuberculosis y en las Américas corroboran 11.000 casos estimados de tuberculosis resistente, considerada como una de las 10 principales causas de muerte en el mundo” (4).

En Ecuador la incidencia de TB en los últimos años es de 34,53% por cada 100.000 habitantes, con una tasa de mortalidad del 2,63%. La TB pulmonar representó el 81,54% en el 2018 mientras que, la extrapulmonar constituyó el 18,46% de los casos totales (5).

Las organizaciones de salud plantean poner fin a la epidemia para el año 2035 y disminuir la mortalidad, sobre todo en personas con un sistema inmunológico debilitado, principalmente pacientes VIH que representa el 35% a nivel mundial (4). Sin embargo, la asociación TB / VIH continua en incremento, así en el 2018 en Ecuador se evidenció un acrecentamiento del 7,65% (5).

La pandemia de COVID-19 afectó el plan mundial programado de TB, se estima una afectación directa en las actividades de diagnóstico y prevención, puesto que provocara nuevas casos y recaídas de pacientes (6).

La TB carece de un diagnóstico rápido, dado que el estándar de oro es el cultivo, mismo que tarda semanas o meses en brindar resultados, por lo que, actualmente se emplean procedimientos genotípicos, como el GeneXpert que detecta simultáneamente la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras pulmonares, extrapulmonares y la resistencia a la rifampicina (RR) (7).

El aumento de la resistencia es evidente y se asocia a flujos migratorios, mala adherencia al tratamiento y prevalencia de la infección por el VIH. Lo cual ha permitido observar la presencia de tuberculosis multirresistente (TB-MDR), resistencia documentada al menos a isoniacida o RR y tuberculosis extremo drogorresistente (TB-XDR) resistente a fluoroquinolonas y al menos tres fármacos de segunda línea (8).

La TB multirresistente amenaza la seguridad sanitaria a nivel mundial por la relativa facilidad de su transmisión, cerca de medio millón de personas presentan tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR) que representa el 3,4% de los casos nuevos (9).

En China en el año 2014 se evidenció en una población con TB que el 58,2% fue multirresistente a RR e isoniacida (10). En el mismo contexto en Trujillo-Perú 2017, se evidenció el 4,1% de resistencia a RR en una población privada de libertad con tuberculosis pulmonar (11). En la Habana-Cuba, en el mismo año de estudio, se reveló que el 98,4% de los pacientes tenían tuberculosis pulmonar y el 1,6% tuberculosis extra pulmonar con una resistencia al tratamiento del 7,30%, principalmente a isoniacida el 5,25% y el 0,68% a RR, así como también 1,1% con resistencia ambos fármacos (12).

Ecuador no está exento a esta problemática, es así que la resistencia a RR ha incrementado en los últimos años llegando al valor más alto en el 2018 con 252 casos (13). En Azuay los casos de tuberculosis se presentaron en 1,8% durante el mismo año, razón por la cual el presente estudio permitirá corroborar a nivel regional casos nuevos.

En Cuenca, no existen estudios actualizados que permitan caracterizar la frecuencia de *Mycobacterium tuberculosis* y a su vez observar si se encuentra ligada a enfermedades como VIH y población vulnerable; y a su vez analizar el estado de resistencia de RR.

MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo de la investigación con enfoque cuantitativo descriptivo; la población de estudio comprendió 62 registros de muestras pulmonares y extrapulmonares con *Mycobacterium tuberculosis* procesadas por baciloscopia, cultivo y técnicas moleculares, en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el periodo 2019-2020.

Los datos fueron recogidos de la base de datos del departamento de Microbiología, área de Tuberculosis. Los criterios de inclusión fue los registros de pacientes pertenecientes a la zona del Azuay, Morona Santiago, Cañar (Anexos 1 y 2). Los criterios de exclusión establecidos fueron, registros de la base de datos con información incompleta, con información errónea o con resultados inválidos.

Es importante recalcar que las muestras a las cuales se aplicó PCR-GeneXpert actualmente se realizan solo a grupos vulnerables como son pacientes con VIH, personal de salud, pacientes con sospecha clínica y radiológica.

Para el análisis estadístico, se utilizó los datos del departamento de Microbiología del área de tuberculosis del Hospital Vicente Corral Moscoso según el periodo establecido, posterior a ello se analizó la información mediante las variables de estudio: tipo de muestra, edad, sexo biológico, origen, grupo etario, área hospitalaria, enfermedades adyacentes, susceptibilidad a la RR y tipo de diagnóstico.

El análisis estadístico se organizó en una base de datos en el programa IMB SPSS (versión 28.0) mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central (mediana, moda, media), análisis de frecuencia y asociación. Para los resultados se empleó tablas de simple y doble entrada, para la presentación de gráficos diagrama de sectores, polígonos de frecuencia.

La investigación se apegó a las medidas éticas establecidas en la declaración de Helsinki Adendum Taipéi, Taiwán, se brindó respeto, privacidad a los pacientes y total confidencialidad de la información recogida de la base de datos, precautelando el anonimato con códigos de seguridad, esta información fue utilizada solo con fines investigativos. El resultado del estudio ayudó a mejorar las intervenciones preventivas, de diagnóstico y tratamiento (14).

El estudio fue evaluado y aprobado por la Comisión de Docencia del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca para la utilización de los registros ingresados en la base de datos del departamento de Microbiología área de Tuberculosis de los pacientes del periodo comprendido entre los años 2019-2020.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El total de muestras analizadas durante el periodo 2019-2020, fueron 62, con frecuencia elevada en el sexo masculino (75,8%). El grupo etario que presentó mayor prevalencia de Mycobacterium tuberculosis fueron adultos entre 20-64 años de edad (70,97%) con una edad media de 47 años (Gráfico 1).

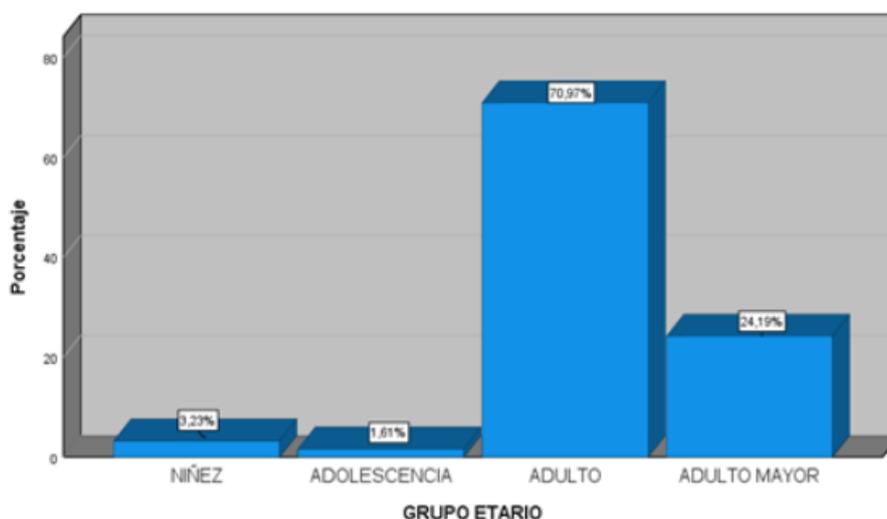


Gráfico 1

Distribución de frecuencia de aislados de Mycobacterium tuberculosis según grupo etario

El origen de las muestras analizadas se corresponde con las provincias de Azuay, Cañar y Morona Santiago, con predominio del Azuay con el 91,9%. El área de mayor flujo de pacientes con Mycobacterium tuberculosis fue el área de emergencia con 66,1% de los casos positivos (Gráfico 2)

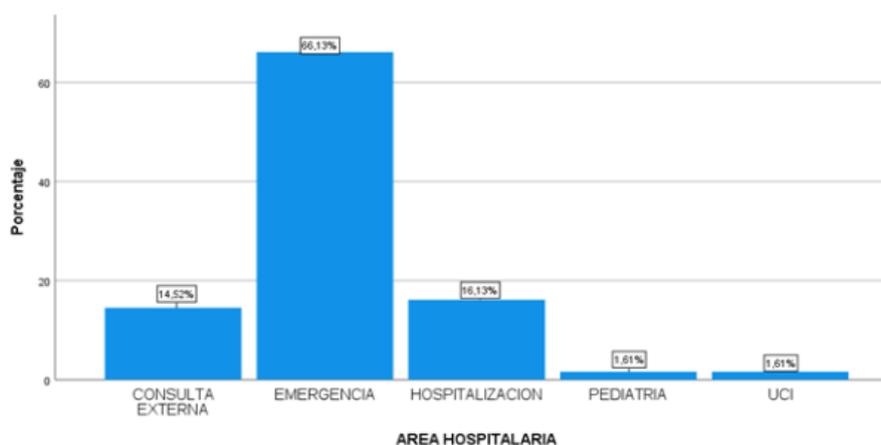


Gráfico 2

Distribución de frecuencia de los aislados de Mycobacterium tuberculosis

El análisis para identificar la frecuencia del tipo de muestra, se presenta en el Gráfico 3, que permite determinar que, el 11,2% de los pacientes presentaron TB de origen extrapulmonar frente al 88,7% de los que presentaron tuberculosis pulmonar, siendo la muestra más frecuente el esputo con 66.13%

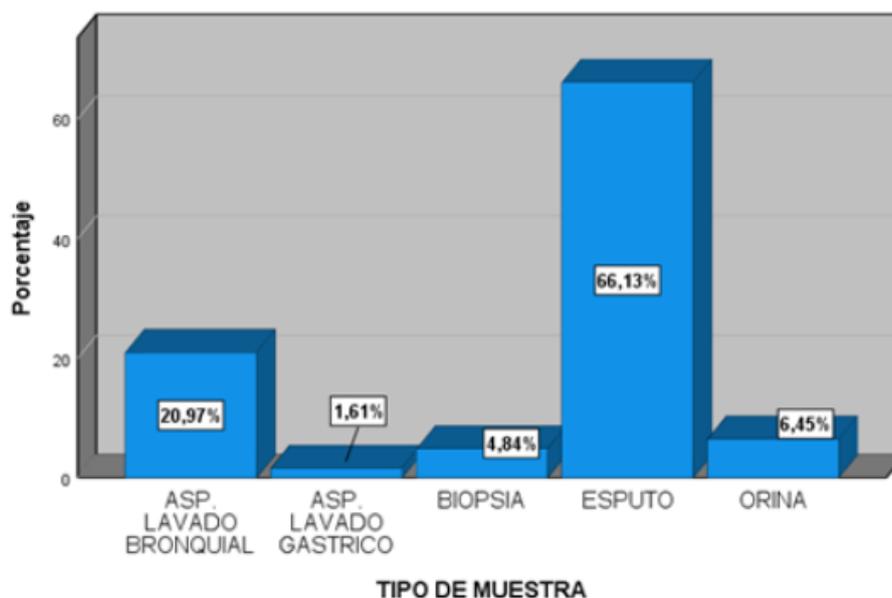


Gráfico 3

Distribución de los aislados de *Mycobacterium tuberculosis* según tipo de muestra biológica

En cuanto a coinfección de tuberculosis asociada a VIH, de los 62 aislados de *Mycobacterium tuberculosis*, se encontró una frecuencia de 11,3%, con predominio del sexo masculino (Tabla 1).

		COINFECCION VIH		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
SEXO	MASCULINO	5	42	47
	FEMENINO	2	13	15
TOTAL		7(11.3%)	55(88.7%)	62(100%)

Tabla 1

Distribución de los aislados de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes VIH en sexo masculino y femenino

El diagnóstico se realizó mediante diferentes procedimientos entre los que destacan la baciloscopia y cultivo que representa el 41,9% siendo el principal en el estudio, seguido de baciloscopia con cultivo y PCR que representa el 29,0% (Gráfico 4)

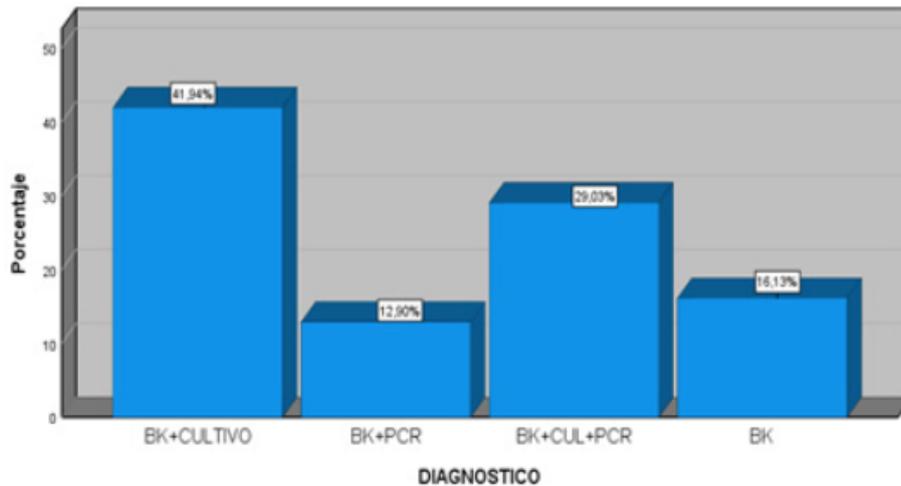


Gráfico 4

Diagnóstico por diferentes métodos de los Aislados con *Mycobacterium tuberculosis*.
BK= Baciloscopia; Cul=Cultivo; PCR= reacción en cadena de la polimerasa.

El área hospitalaria de mayor influencia de pacientes positivos con *Mycobacterium tuberculosis* es la emergencia en la que se realiza con mayor frecuencia la prueba de diagnóstico baciloscopia con cultivo (Tabla 2)

	BK+CULTIVO	BK+PCR	K+CULTIVO+PCR	BK	TOTAL
CONSULTA EXTERNA	3	1	4	1	9
EMERGENCIA	20	4	9	8	41
HOSPITALIZACION	3	3	3	1	10
PEDIATRIA	0	0	1	0	1
UCI	0	0	1	0	1
TOTAL	26	8	18	10	62

Tabla 2.

Distribución de frecuencia de los aislados de *Mycobacterium tuberculosis* según área hospitalaria

Es importante recalcar que aquellas muestras que se les aplicó la prueba de PCR-GeneXpert a su vez se obtiene la susceptibilidad a Rifampicina como medicamento de primera línea, las cuales representan el 41.9% (26 muestras). La frecuencia de resistencia a RR fue de 13.0% mientras que la sensibilidad representó el 87%. Aclarar que a 36 muestras no se determinó la susceptibilidad porque su diagnóstico fue por otro método diferente ya sea baciloscopia o cultivo (Tabla 3)

	frecuencia	porcentaje
sensible	23	86,96%
resistente	3	13,04%
Total	26	100%

Tabla 3

Susceptibilidad a Rifampicina en aislados de *Mycobacterium tuberculosis*

Discusión

La TB continúa siendo una de las enfermedades infecciosas crónicas transmisibles más mortales. Puede ser adquirida en todos los grupos etarios y en

ambos sexos, sin embargo, el predominio a escala mundial se ve íntimamente ligada al grupo etario de 15-44 años en el sexo masculino, lo cual, puede verse favorecido a factores de riesgo asociados como el tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva (15).

En el contexto de la Américas, Ecuador se encuentra entre los diez países con mayor carga de TB, reportando el 43% del total de casos en el año 2018. La mayor incidencia se enfoca en provincias en las cuales existe poblaciones vulnerables, personas con bajos recursos económicos e individuos con comorbilidades (15).

Cuando la infección se presenta en el parénquima pulmonar se denomina TB pulmonar pero cuando existe la diseminación hematogena de *Mycobacterium tuberculosis* a tejidos y órganos adyacentes se denomina TB extrapulmonar. El esputo es una de las muestras más examinadas por corresponder a una lesión pulmonar y la más representativa para el análisis de baciloscopia, técnica ampliamente usada en el mundo (16).

La TB es considerado por la OMS como la decimotercera causa de muerte a nivel mundial en el 2020, por tanto, el diagnóstico oportuno es clave para iniciar con el tratamiento y el pronóstico adecuado (1).

Al enfatizar sobre los métodos diagnósticos para tuberculosis se denota que la prueba de oro es la baciloscopia y cultivo, sin embargo, el tiempo es un factor negativo cuando de la vida del paciente se trata. Por tanto, las técnicas diagnósticas actuales como PCR en tiempo real o Gene Xpert, brindan resultados en corto periodo de tiempo aunado a la susceptibilidad a RR (17).

La resistencia antibiótica presenta factores de base y uno de los de mayor relevancia a nivel mundial es el uso inadecuado de los mismos, conllevando a presentar multirresistencia. Es así que, durante el 2018 la OMS, define que el 51% de las personas con TB confirmada bacteriológicamente presentó resistencia a los medicamentos de primera línea (3).

En Ecuador según lo expuesto por López Q., et al, durante el año 2019, indica que los pacientes con TB tienden a desarrollar durante el tratamiento algún tipo de resistencia, siendo la más común a RR, fármaco empleado desde inicio de los años 70. La resistencia a la RR se asocia con mutaciones del gen *rpoB*, cuya detección es una necesidad urgente por la particularidad de ser considerada como un marcador de cepas de TB-MDR (18).

La pandemia por VIH presenta un reto importante para la TB en el mundo. La coinfección TB/VIH es considerado un problema sanitario debido a que compromete los programas de control y vigilancia, incrementando las tasas de mortalidad. En Ecuador los casos de coinfección en el 2019 indican 4.320 casos notificados (19). En el mismo contexto Olmos C., et al, en Chile e Higueta L., et al, en Colombia (20), describen a la TB como emergencia epidemiológica por el aumento de casos, entre los grupos de vulnerabilidad VIH (21).

Las diferentes enfermedades de inmunosupresión como el VIH, tiene como factor de riesgo, la asociación de TB extrapulmonar. La difusión se da por vía hematogena o linfática por el bacilo, afectando los huesos, meninges, riñones, pleural entre otros, como lo demostró Amado Sandra et al, donde indica la afectación en diferentes órganos siendo los que presentan mayor frecuencia la pleura y el sistema linfático (22).

Por lo expuesto, los hospitales tienen designadas diferentes áreas hospitalarias, que cumplen con la guía de pacientes con sintomatología compatible con la TB,

de acuerdo a los lineamientos del MSP donde se aplica la guía de “Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis” (3).

CONCLUSIONES

La TB es una enfermedad infectocontagiosa que se caracteriza por el periodo de latencia prolongado entre la infección inicial y las manifestaciones clínicas, pudiendo ser transmitido por las vías directa o indirecta. Sus altas tasas de morbimortalidad son elevadas en grupos poblacionales adultos prioritariamente del sexo masculino aunado a serie de factores de base como el tabaquismo.

Conforme avance el tiempo, la TB podría llegar a convertirse en una enfermedad incurable, razón de importancia para favorecer la asociación de técnicas convencionales - moleculares, con la finalidad de brindar diagnóstico oportuno. El caso puntual del GeneXpert que favorece a más de la sensibilidad y especificidad de detección del *M. tuberculosis* se asocia con patrones de resistencia frente a RR.

El ensombrecimiento que engloba a la enfermedad a más de las altas tasas de morbilidad a nivel mundial es el incremento continuo de la resistencia frente a fármacos de primera y segunda línea, por lo que en el presente estudio se recalca la presencia de resistencia frente a RR como un problema de salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS: Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis 2021. Ginebra-Suiza. OMS [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Mbuh, T. P., Ane-Anyangwe, I., Adeline, W., Thumamo Pokam, B. D., Meriki, H. D., & Mbacham, W. F. (2019). Bacteriologically confirmed extra pulmonary tuberculosis and treatment outcome of patients consulted and treated under program conditions in the littoral region of Cameroon. *BMC. Pubmed*, 19(1), [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0770-x>
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Segunda Edición. Quito. Dirección Nacional de Normatización; 2018. [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf
4. OPS: Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis 2021. Washington, D.C. OPS [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Boletín anual de Tuberculosis 2018. Quito. [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf
6. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January–April 2020. *Emerg Infect Dis*. noviembre de 2020;26(11):2709-12. [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588533/>

7. Amaya G, Contrera M, Arrieta F, Montano A, Pérez C. Rendimiento del GeneXpert en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en la edad pediátrica. Arch Pediatría Uruguay. :12. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v91s2/1688-1249-adp-91-s2-12.pdf>
8. Tatés-Ortega N, Álvarez J, López L, Mendoza-Ticona A, Alarcón-Arrascue E. Pérdida en el seguimiento de pacientes tratados por tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogorresistente en Ecuador. Rev Panam Salud Pública. 20 de diciembre de 2019; 43:1. [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51735/v43e912019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. OMS: Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2020: sinopsis [Internet]. Ginebra-Suiza. OMS 2020. [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340396>
10. Xu B, Zhao Q, Hu Y, Shi Y, Wang W, Diwan VK. Experiences in anti-tuberculosis treatment in patients with multiple previous treatments and its impact on drug resistant tuberculosis epidemics. Glob Health Action China. 1 de diciembre de 2014;7(1):24593 [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138495/>
11. Rodríguez Hidalgo LA, Chimoy Tuñoque C. Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar en establecimiento penitenciario de varones de Trujillo - Perú. Acta méd. Peru 2017 jul [Internet]. [citado 2022 Jul 31]; 34(3): 182-187. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000300004&lng=es.
12. Ruíz-Martin Leyes FJ, Arzuza Ortega L, Guerra Sarmiento M, Maestre Serrano R. Perfil de resistencia del Mycobacterium tuberculosis a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2020 Ago [citado 2022 Jul 31]; 72(2): e525. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000200010&lng=es. Epub 20-Oct-2020.
13. Sánchez J, et al. (2018) Sensibilidad a drogas de primera línea frente a cepas de M. tuberculosis del CRN Micobacterias, Guayas, 2016. Revista científica INSPILIP V. (2), Número 1, Guayaquil, Ecuador. [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/987251/9-sensibilidad_ad_drogas_d_-primera_linea1-1.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/987251/9-sensibilidad_drogas_d_-primera_linea1-1.pdf)
14. WMA - The World Medical Association-Declaración de la AMM sobre las Consideraciones Éticas de las Bases de Datos de Salud y los Biobancos 2016 [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>
15. Piquero Valera ME, Borrego Álvarez Loida A, Presno Labrador C, Centelles Cabrera M, Zangroniz Piquero A. Comportamiento de la Tuberculosis Distrito de Salud 15D01 Ecuador durante el periodo 2005-2014. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2016 Jun [citado 2022 Jul 31]; 32(2): 224-232. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2125201600200009&lng=es.
16. Jaramillo-Grajales M, Torres-Villa RA, Pabón-Gelves E, Marín-Muñoz PA, Barrientos-Urdinola K, Montagut-Ferizzola YJ, et al. Diagnóstico de tuberculosis: desde lo tradicional hasta el desarrollo actual. Med Lab. Colombia 1 de julio de 2015;21(7-8):311-32. [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/129/113>

17. Angulo GB, Trejo MS, Rosas AA, Álvarez LL, Cruz FR, Hernández MEM, et al. Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares México 2014. [Internet] [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphics.com/pdfs/patol/pt-2014/pt143d.pdf>
18. López DIQ, Sánchez RQ, Díaz EV, Zhingri NMA. Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en pacientes del cantón Durán, Ecuador. Rev Eugenio Espejo 2022. [Internet] citado el 11 de mayo de 2022. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/351/72>
19. Ministerio de Salud pública. Boletín anual VIH/SIDA y Expuestos Perinatales año 2019 Ecuador. [Internet]. [citado 23 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/11/gaceta_vih_2019-1.pdf
20. Higuera-Gutiérrez LF, Figueroa-Huertas AA, Cardona-Arias JA. Incidencia de tuberculosis, VIH e Índice de Desarrollo Humano en Colombia: un análisis por departamentos 2005-2014. Infectar. [Internet]. septiembre de 2019 [citado el 31 de julio de 2022]; 23(3): 215-221. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012393922019000300215&lng=en. <https://doi.org/10.22354/in.v23i3.783>
21. Olmos C, Stuardo V, Ramonda P, Peña C. Evolución de la coinfección por TB/VIH en la Región Metropolitana de Chile, 2005 a 2018. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 mayo [Internet]. [citado 2022 Jul 31]; 148(5): 618-625. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9887202000500618&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000500618>.
22. Amado Garzón SB, Moreno-Mercados, Martínez-Vernaza S, Lasso Apráez JI, Lasserna Estrada AF. Tuberculosis extrapulmonar: un reto clínico vigente. Univ. Med. Colombia 2020;61(4). [Internet] citado en 20 marzo del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-4.reto>