



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional “La Raza”

Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”

FRECUENCIA DE RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN
PACIENTES MONOINFECTADOS POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*
Y EN COINFECCIÓN CON VIH EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en Infectología

Presenta:

Miguel Castruita García

Asesor:

Alberto Chaparro Sánchez



Ciudad de México, a 15 de febrero de 2016



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Dr. Elfego Bautista Cortés
Coordinación de Educación e Investigación en Salud

Dra. Elena Urdez Hernández
Profesora Titular del Curso de Infectología

Dr. Alberto Chaparro Sánchez
Asesor de Tesis

Dr. Miguel Castruita García
Residente del segundo año de Infectología

No. de registro de protocolo: R-2015-3502-151

DATOS GENERALES DE LOS PARTICIPANTES

Investigador responsable: Miguel Castruita García.

Cargo: Médico residente de infectología, Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Matrícula del IMSS: 99024657.

Dirección: Esquina Jacarandas y Seris S/N. Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, DF. CP 02990.

Teléfono: (55)57245900 Ext. 23924.

Correo electrónico: ktustrita@hotmail.com.

Investigador asesor o tutor: Dr. Alberto Chaparro Sánchez.

Cargo: Médico adscrito al servicio de infectología, Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Matrícula del IMSS: 99161744.

Dirección: Esquina Jacarandas y Seris S/N. Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, DF. CP 02990.

Teléfono: (55)57245900 Ext. 23924.

Correo electrónico: a_chaparro@hotmail.com.

Investigador asociado: Dr. Gustavo Barriga Angulo

Cargo: Jefe de laboratorio del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Matrícula del IMSS: 1047051.

Dirección: Esquina Jacarandas y Seris S/N. Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, DF. CP 02990.

Teléfono: (55)57245900 Ext. 23925.

Correo electrónico: gustavo.barriga@imss.gob.mx.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	4
II. FUNDAMENTO TEÓRICO	6
TUBERCULOSIS	6
Definición.....	6
Factores de riesgo	6
Microbiología	6
Patogenia	7
Clasificación.....	8
Factores de riesgo	8
Diagnóstico	9
Técnicas de microscopía	9
Técnicas de cultivo	10
Puebas inmunodiagnósticas	10
Amplificación de ácidos nucleicos (AAN).....	11
Tratamiento.....	11
Resistencia a fármacos antituberculosos.....	12
COINFECCIÓN ENTRE MTB Y VIH	13
VI. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
VII. METODOLOGÍA.....	17
Universo de estudio.....	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	18
Muestra.....	18
Procedimientos para la recolección de la información	18
Análisis de datos.....	18
X. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	19
XI. RESULTADOS	20
XII. DISCUSIÓN	22

XIII. CONCLUSIONES.....	24
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	25
XV. ANEXOS.....	27

RESUMEN

Introducción. La tuberculosis (TB) tiene una prevalencia alta a nivel mundial y especialmente en pacientes con infección por VIH, ya que alrededor del 46% de ellos en los países en desarrollo están coinfectados y, en ellos, corresponde al 13% de las causas de defunción. Una condición de relevancia a nivel mundial es la aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos, sin embargo, la información es limitada en pacientes mono infectados con TB y coinfectados con VIH/TB. El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes mono infectados por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y en coinfección con VIH atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” (HICMNR).

Métodos. Se realizó un estudio observacional y retrospectivo. Se estudiaron los reportes de los aislamientos microbiológicos con cultivo positivo para MTB y con determinación de resistencias a los fármacos antituberculosos por medio de las pruebas GenoType MTBDRplus y GenoType MTBDRsl obtenidos desde el 01 de enero de 2014 al 30 de abril de 2015. **Análisis estadístico.** Para encontrar diferencias entre los grupos de pacientes con mono infección por MTB y coinfección por VIH/TB se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Resultados. Se incluyeron 64 muestras con aislamiento microbiológico de *Mycobacterium tuberculosis*. Cuatro aislamientos (6.24%) presentaban resistencia a algún tipo de fármacos antituberculosos. Tres (75%) presentaron monorresistencia a rifampicina y 1(25%) polirresistencia genotípica a isoniazida y quinolonas. La presencia de multifármacorresistencia o resistencia extensa fue del 0%. Se encontró que EL 25% de los aislamientos incluidos correspondían a pacientes en coinfección con VIH, mientras que el 75% restante eran de pacientes mono infectados por tuberculosis. En cada uno de los grupos se encontraron 2 aislamientos de cepas con resistencia a fármacos antituberculosos, que representó el 12.5% y el 4.16% en pacientes en coinfección con TB-VIH y mono infección con TB, respectivamente, sin diferencia estadística significativa ($p=0.21$). En el grupo de los pacientes en coinfección con VIH, no se encontró asociación entre la carga viral (RNA VIH) detectable, cifras bajas de linfocitos T CD4+ y el aislamiento de cepas de TB con resistencia a antituberculosos.

Conclusiones. La resistencia a fármacos antituberculosos fue baja en la población estudiada, en la que se encontró monorresistencia a isoniazida como el tipo más frecuente. No se encontró diferencia en la proporción de resistencias a antituberculosos entre los grupos de coinfección por VIH-TB y monoinfección por TB.

ABSTRACT

Introduction. The prevalence of tuberculosis is high around the world, especially in the developing countries where coinfection with HIV is near to 46%; among these patients tuberculosis causes 13% of deaths. One condition of global relevance is the emergence of antituberculous drug resistance, however, the information is limited in both TB monoinfected patients and HIV coinfecting patients. The aim of this study was to determine the frequency of antituberculous drugs resistance in patients monoinfected with *Mycobacterium tuberculosis* and with HIV coinfection treated at the Infectious Diseases Hospital of the National Medical Center "La Raza".

Methods. A retrospective and observational study was done. The microbiological isolates reports with positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis* and resistance determination to antituberculous drugs by GenoType MTBDRplus and GenoType MTBDRsl obtained from January 1st, 2014 to April 30th, 2015 was studied. Statistical analysis. For differences between patient groups: MTB monoinfected and HIV coinfecting, the Fisher's exact test was used.

Results. Sixty-four samples with *Mycobacterium tuberculosis* microbiological isolation were included. Four isolates (6.24%) showed resistance to some kind of antituberculous drugs. Three (75%) had rifampicin monoresistance and 1 (25%) genotypic polyresistance to isoniazid and quinolones. The presence of multidrug-resistance or extensively drug-resistance was 0%. It was found that 25% of the isolates corresponded to patients with HIV coinfection, while the remaining 75% were monoinfected patients. In each group, there were 2 strain isolates with resistance to antituberculous drugs, which accounted for 12.5% and 4.16% in patients with TB-HIV and TB monoinfection, respectively, with no statistically significant difference ($p=0.21$). In the HIV coinfecting patients group, no association between detectable viral load (HIV RNA), low levels of lymphocytes T CD4+ and isolation of resistant TB strains was found.

Conclusions. The resistance to antituberculous drugs was low in the studied population, in which we found isoniazid mono-resistance as the most common type. No difference in the resistance proportion to antituberculous drugs among groups with HIV-TB coinfection and TB monoinfection was encountered.

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades infecciosas provocan aproximadamente el 25% de las muertes anuales, siendo en conjunto la segunda causa global de muerte(1). La tuberculosis es una enfermedad con alta prevalencia e incidencia, considerándose una causa mayor de enfermedad y muerte a nivel mundial; en el año 2011 se reportaron 8,700,000 casos nuevos con una tasa de 25 casos por 100,000 habitantes y 1,400,000 muertes registradas, por lo que esta enfermedad y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) encabezan las causas de fallecimiento dentro del grupo de enfermedades infecciosas. Se estima que hasta un tercio de la población global se encuentra infectada con tuberculosis latente.(2)

Los continentes con mayor incidencia son Asia (59%) y África (26%); La India es el país con mayor incidencia de casos, alcanzando entre 2,000,000 y 2,500,000; le sigue China con 900,000 a 1,100,000 enfermos(2). En México la incidencia hasta el 2010 ha disminuido a una tasa de 16.8 por 100,000 habitantes con 18,848 casos reportados(1).

La tuberculosis tiene una prevalencia especialmente alta en pacientes con infección por VIH ya que alrededor del 46% de ellos en los países en desarrollo están coinfectados con tuberculosis y corresponde al 13% de las defunciones en este grupo de pacientes(1). Los pacientes que presentan infección por VIH tienen 15 veces más probabilidad de desarrollar TB activa. La proporción más alta de los casos de coinfección VIH/TB fue alcanzada en algunas regiones de África donde se encontró en el 39% de los casos(2). En México, la información estadística que el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) ofrece, identifica cada vez más un creciente vínculo de la tuberculosis con el VIH-SIDA, alcanzando 1,189 casos en el reporte del 2010 donde se asociaron ambas enfermedades con una alta mortalidad, reportando 495 fallecidos durante el 2009(1).

Una condición de relevancia a nivel mundial es la aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos. Los datos globales al respecto indican que la resistencia primaria a un medicamento es del 9.9% pero con una variabilidad amplia, desde el 0.0% en el oeste de Europa hasta un 56.3% en Baku, Azerbaiyán(3), mientras que en nuestro país la incidencia anual de tuberculosis multirresistente fue de 140 casos en el 2010(1).

Al respecto de la resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes con VIH los reportes que existen, demuestran variabilidad según la región; en algunas publicaciones se menciona una prevalencia baja en pacientes con infección por el VIH en comparación con pacientes inmunocompetentes, 4% y 5.8% respectivamente(3), mientras que, en sitios con mayor prevalencia de tuberculosis se reporta tan alta como un 27.3% en comparación con el 15.4% en pacientes seronegativos(4).

La resistencia a fármacos antituberculosos reportada en México en 2013 fue relativamente baja, con una prevalencia del 17.7%, mientras que de multidrogo-resistencia es del 2.8%(5). De forma contrastante, se reportó en una revisión sistemática publicada en 2014 una fármaco-resistencia y multirresistencia de 37.5% y 20.6%, respectivamente y se encontró que las mutaciones de resistencia más frecuentes fueron rpoB531 (53.1%), katG315 (50.6%), embB306 (32.1%), rpsL43 (14.6%) y pncA359 (16.7%)(6).

En nuestro país no existe información acerca de la frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes mono infectados con TB y coinfectados con VIH/TB a pesar de lo reportado en distintos países con epidemiología similar a la nuestra y de las implicaciones que representa el tratar tales enfermos como susceptibles cuando no lo son.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes mono infectados por *Mycobacterium tuberculosis* y en coinfección con VIH atendidos en el HICMNR.

II. FUNDAMENTO TEÓRICO

TUBERCULOSIS

Definición

El término tuberculosis describe un amplio abanico de entidades causadas por *Mycobacterium tuberculosis* (o con menos frecuencia, por *Mycobacterium bovis*) que puede afectar prácticamente cualquier órgano, pero sobre todo a nivel pulmonar, y de forma típica se asocia a la formación de granulomas. (7)

Un caso de TB presuntiva se refiere a un paciente que presenta síntomas o signos sugestivos de TB; un caso de TB bacteriológicamente confirmado es quien tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (WRD como el Xpert MTB/RIF) y un caso de TB clínicamente diagnosticado es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB, incluyendo casos diagnosticados sobre la base de anomalías a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.(8)

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para infección por TB incluyen: el habitar en una región endémica, el estrato socioeconómico bajo, ser residente o empleado de correccionales, casas hogar o de cuidados médicos así como ser empleado de salud, el uso de drogas, el bajo peso corporal, edad menor a 5 años y pacientes con gastrectomía, insuficiencia renal, neumopatía crónica, diabetes e inmunocompromiso.(9, 10)

Microbiología

El complejo *M. tuberculosis* abarca siete especies del género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae* y orden Actinomycetales, que son las causas de tuberculosis en los seres humanos y de la enfermedad zoonótica. Las especies del complejo comparten el 99.9% de identidad en las secuencias y probablemente evolucionaron a partir de un único ancestro clonal. MTB desencadena la inmensa mayoría de los casos de tuberculosis. Los seres humanos constituyen el único reservorio, aunque numerosos animales son sensibles a la

infección.(7) Además de MTB, existen otras especies micobacterianas que causan infecciones en el ser humano tales como: *M. leprae*, *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus* (11).

Se trata de un bacilo aerobio inmóvil, no formador de esporas, con un contenido elevado de lípidos de alto peso molecular en la pared celular. Su crecimiento es lento, con un periodo de generación de 15-20 horas, mientras que el crecimiento visible tarda entre 3 y 8 semanas en un medio sólido. Tiende a crecer en grupos paralelos, produciendo colonias características en forma de cuerdas serpenteantes.(7)

Una de las principales características de las micobacterias es su pared que está formada por tres capas en las cuales encontramos ácidos micólicos, cera "D" (grupo de peptidoglucolípidos ligados por uniones covalentes), glucolipoproteínas, trehalosa 6,6-dimicolato, sulfátidos y micósidos. El 60% del total de los componentes son lípidos. Ningún componente por si solo puede considerarse como un factor de patogenicidad, sin embargo, el factor cuerda que causa la agrupación de estos bacilos en filas paralelas, que es la trehalosa 6,6 dimicolato, está estrechamente relacionado con las cepas más virulentas. La membrana citoplasmática sirve como base para enlazar componentes de la pared celular. El peptidoglucano se une a una capa de arabinogalactano en la que se acoplan ácidos micólicos formando un complejo de pared. Los ácidos micólicos o micósidos son ácidos grasos de cadena larga que se encuentran esterificados con los polisacáridos de la pared, y se considera que se asocian con ácido resistencia. La pared de MTB contiene lípidos libres, polipéptidos o proteínas y polisacáridos. Los lípidos libres están constituidos por ácidos micocerósicos, fosfolípidos, ácidos grasos de cadena corta y ácido ptenóico. Las tuberculoproteínas son altamente antigénicas y forman la base de las pruebas intradérmicas.(10)

Patogenia

MTB es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida y, aunque no se conoce la patogenia por completo, se sabe que su principal mecanismo de virulencia es el impedir la fusión del fagosoma con los lisosomas; el fagosoma es capaz de fusionarse a otras vesículas intracelulares para facilitar su acceso a nutrientes y el proceso de replicación intravacuolar. Los macrófagos secretan interleucina 12 (IL-12) y factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α) que aumentan la inflamación localizada al reclutar linfocitos T y células asesinas naturales (NK), incluida la diferenciación de los linfocitos TH1 (linfocitos colaboradores) con la consecuente secreción de interferón gamma (IF- γ), que activa a los macrófagos infectados y con ello se aumenta la fusión entre los fagosomas y los lisosomas y la destrucción intracelular. El TNF- α estimula la producción de óxido nítrico y los intermediarios reactivos del nitrógeno relacionados, lo que potencia la destrucción intracelular. Cuando la concentración bacteriana es alta, la respuesta inmunitaria celular da lugar a la necrosis tisular. Muchos factores del hospedero están implicados en este proceso como la toxicidad de las citosinas, la activación local de la cascada del complemento, la isquemia y la exposición a enzimas hidrolíticas generadas por los macrófagos y a productos intermediarios del oxígeno, sin embargo no se conoce ninguna toxina o enzima micobacteriana que se asocie a la destrucción tisular. (11)

Clasificación

Los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de TB también se clasifican por:

- Localización anatómica de la enfermedad.
- Historia de tratamiento previo.
- Resistencia a los medicamentos.
- Condición de VIH.(8)

Factores de riesgo

Los factores que contribuyen a la progresión de los pacientes en contacto con la micobacteria a la forma activa de la enfermedad incluyen: personas con sistema inmune comprometido como la presencia de infección por el VIH y neoplasias hematológicas y reticuloendoteliales o por medicamentos inmunosupresores como esteroides, inhibidores del factor de necrosis tumoral α , inhibidores de la calcineurina y agentes quimioterapéuticos citotóxicos. Aún más, pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes, la enfermedad renal crónica y la silicosis se encuentran en riesgo elevado. Por último, menores de 4 años, adultos mayores, malnutrición crónica, usuarios de drogas y contacto con enfermos de tuberculosis son factores de riesgo independientes para la enfermedad.(12, 13)

Al respecto de tuberculosis extrapulmonar, es más común en niños pequeños con sistema inmune inmaduro y en adultos mayores (en quienes se presenta disfunción inmune), en pacientes con enfermedades como infección por VIH, falla renal e inmunosupresión, especialmente en pacientes trasplantados, así como aquellos con uso de inhibidores del FNT- α . De la misma forma, los factores genéticos también pueden influenciar la incidencia de tuberculosis extrapulmonar, tal es el caso de los pacientes originarios del Sur de África aun en ausencia de infección por el VIH u otros factores inmunosupresores.(14)

Diagnóstico

La muestra más frecuentemente utilizada para detectar la presencia de MTB es el esputo; esta se toma de pacientes potencialmente enfermos con manifestaciones clínicas o alteraciones radiológicas, excepto para los pacientes con VIH y adultos mayores, en los que no se muestran los hallazgos clínicos típicos. Se obtienen 3 muestras de esputo de pacientes con tos persistente y se procesan para asegurar el número suficiente de bacilos. La muestra es suspendida en solución salina estéril (0.85%) o albúmina (0.2%) y centrifugada (3000xg por 15 minutos) previo a la inoculación del sedimento.(15)

La detección de MTB en muestras procesadas es realizada por tinción Ziehl-Neelsen (ZN) para identificar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes y posteriormente por el cultivo en medio sólido y de ser necesario y/o factible, en medio líquido. Debido al lento crecimiento, se requieren de 4 a 8 semanas para identificar de forma visible el desarrollo en medio sólido. El Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda que los resultados positivos deben ser reportados después de 24h de haber sido tomada la muestra. Los cultivos estándar en medio agar generalmente utilizados son: Lowenstein Jensen (LJ), Kirchner (sólido/líquido) y Middlebrook. Posterior a la identificación del crecimiento se realiza tinción de ZN.(15)

Técnicas de microscopía

La técnica más comúnmente utilizada es la identificación de micobacterias teñidas con ZN mediante microscopía óptica, que es un método rápido y económico. La sensibilidad de esta técnica es muy baja, ya que requiere una cantidad de 5×10^3 bacilos/ml para lograr una recuperación de entre el 22% y el 80%. La microscopía fluorescente con tinción de

fluorocromo como la auramina o la combinación auramina-rodamina B es más rápida y más sensible. La fluorescencia de auramina se incrementa con la unión al ADN o ARN, al contrario de la Fuchsin que tiñe la membrana celular en la tinción de ZN. A pesar de ser más sensible y rápida, la microscopía de fluorescencia utiliza vapor de mercurio, que representa un riesgo para la salud del personal del laboratorio. Requiere además un cuarto oscuro para su realización. Cualquiera de las dos tinciones pueden arrojar falsos positivos al teñir microorganismos Gram-positivos como *Nocardia sp*, *Gordonia*, *Rhodococcus* y *Tsukamurella*.(15)

Técnicas de cultivo

Cultivar muestras respiratorias junto a indicadores clínicos representa el método más sensible para la identificación bacteriana. El cultivo en un medio sólido continúa siendo el estándar de oro para la detección de *Mycobacterium*. La opción de utilizar un medio líquido o sólido depende de la práctica rutinaria y preferencias del laboratorio. De cualquier forma, ambos deben estar optimizados para la rápida detección y reducción de los riesgos para la contaminación cruzada. En medio sólido como LJ, las colonias pueden ser visibles desde los días 18 a 24, mientras que en medios basados en agar como Middlebrook, pueden observarse desde los días 10 a 12. La adición de antimicrobianos mejora la eliminación de contaminantes y juega un rol importante como medios selectivos.(15)

Puebas inmunodiagnósticas

La prueba serológica clásica para la tuberculosis es la tuberculina, método que no distingue la enfermedad latente de la activa y tiene reacción cruzada con otras micobacterias no tuberculosas (MNTB). En la práctica clínica, las pruebas serológicas no se utilizan ampliamente debido a la baja sensibilidad y especificidad antigénica. Actualmente continúan disponibles 2 pruebas IGRA: T-SPOT.TB y QuantiFERON Gold In-Tube (QFNG-IT). Ambas utilizan los principios de respuesta de células T IFN- γ a los antígenos específicos de MTB (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7) por periodos de incubación de 16 a 24h. El QFNG-IT es más simple, rápido y reproducible en comparación con la prueba T-SPOT.TB, pero en general, ambas (pruebas IGRA) tienen mayor sensibilidad en comparación con la prueba de tuberculina.(15)

Amplificación de ácidos nucleicos (AAN)

Las limitaciones del análisis por microscopía y el tiempo requerido para el crecimiento han llevado al desarrollo de AAN, frecuentemente obtenida por sistemas de detección específicos que le permiten elevar la sensibilidad y la detección de micobacterias.(16)

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es una técnica rápida y específica para la detección e identificación de MTB y MNTB pero su desventaja no solo es el costo elevado sino que requiere equipo completo de laboratorio y personal entrenado. Algunas de las pruebas ya sean PCR clásicas o por amplificación cualitativa isotérmica son: la prueba directa de *Mycobacterium tuberculosis* amplificada (AMTB), la prueba de *Mycobacterium tuberculosis* AMPLICOR, la prueba de *Mycobacterium tuberculosis* COBAS AMPLICOR y la prueba de *Mycobacterium tuberculosis* COBAS TaqMan. La prueba AMTB o Gen-Probe utiliza una amplificación mediada por transcripción e hibridación para amplificar el gen blanco RNA (16S rRNA) a una temperatura constante de 42°C en <4h.(15) Actualmente la prueba más comercializada dentro de las líneas probe son: INNO-LiPA Rif. TB, GenoType MTBDR/MTBDRplus y Geno-Type MTBDRsl (ambos Hain lifescience) así como el Xpert MTB/RIF, todas diseñadas para su uso en muestras directas o en aislamientos.(16)

La prueba MTB/RIF Xpert es un ensayo molecular rápido que puede diagnosticar MTB y la resistencia a rifampicina en 100 minutos directamente de muestras de esputo, elevando la sensibilidad a un 95%-99%, en contraste con el 72%-85% del estudio microscópico y clínico.(15, 16)

Tratamiento

El tratamiento se prescribe por el personal médico; se distinguen distintas formas: primario acortado, retratamiento con fármacos de primera línea (FPL), retratamiento estandarizado con fármacos de segunda línea para tuberculosis multifármacorresistente (TB-MFR) y retratamiento individualizado con fármacos de segunda línea para TB-MFR o de acuerdo al antecedente de tratamiento. Todos los esquemas deben ser estrictamente supervisados por el personal de salud. Según la NOM 006, los casos nuevos se manejan con un esquema de tratamiento primario acortado que se debe administrar aproximadamente durante veinticinco semanas hasta completar 105 dosis, dividido en dos etapas: la fase intensiva, sesenta dosis (diario de lunes a sábado con HRZE); y la fase de sostén, cuarenta y cinco dosis

(intermitente, tres veces a la semana, con HR). En casos de abandono, recaída o reinfección, se utiliza un retratamiento primario por 8 meses con 5 fármacos: 2HRZE y estreptomina(S), 1HREZ y 5HRE. Cuando exista fracaso al tratamiento y al retratamiento primario, se recomienda evaluación por Comité Estatal de Fármacorresistencia (COEFAR) para dictaminar un esquema con fármacos de primera y segunda línea (tratamiento estandarizado) que generalmente dura 24 meses e incluye: 6 meses con kanamicina (Km) o amikacina (Am) o capreomicina (Cm) y 18 meses con levofloxacino (Lfx), protionamida (Pto), cicloserina (Cs), Z o E. En el caso de fracaso al retratamiento estandarizado se emplea un retratamiento individualizado.(17)

En todos los pacientes con tuberculosis ósea, se aconseja que el tratamiento sea administrado durante nueve meses, dividido en dos etapas: fase intensiva (bactericida) de dos meses (diario de lunes a sábado con HRZE; en niños se puede dar diario) y fase de sostén (esterilizante) de siete meses (intermitente, tres veces a la semana, con HR). En el caso de tuberculosis del sistema nervioso y linfohematógena (diseminada), el tratamiento deberá administrarse durante doce meses (con una fase inensiva de 2 meses y otra de sostén que deberá administrarse durante diez meses).(17)

Resistencia a fármacos antituberculosos

En el año de 1994 se inició la publicación de datos a nivel mundial respecto a la resistencia a los fármacos antituberculosos; desde entonces se tiene noticia de la existencia de tal problema en prácticamente todos los países participantes en el reporte(18). En el año 2008, la OMS estimó de 390,000 a 510,000 nuevos casos de TB-MFR, cifra que contribuyó de forma importante a la mortalidad por esta causa, aproximadamente 150,000 casos(19).

La resistencia a los antituberculosos surge de mutaciones genéticas y no como resultado de transferencia horizontal; ocurren a una tasa predecible para cada fármaco: una micobacteria resistente a isoniazida por cada 10^5 o 10^6 bacilos y una resistente a rifampicina por cada 10^7 o 10^8 bacilos(20). La tasa de resistencias a los fármacos antituberculosos reportada en una serie en Etiopía para isoniazida es del 14%, pirazinamida 11.5%, rifampicina 2.8% y etambutol 0.3%, mientras que la proporción de TB-MFR fue de 1.1%(21). Sin embargo, estas proporciones son variables según el área geográfica y características poblacionales ya que se reportó, en contraste con lo anterior, una proporción de resistencia a rifampicina entre 7.3% a 10% en una publicación de Sudáfrica(22). En una serie en Shanghai, China, se detectó

en cepas de MTB la mutación GyrA que les confiere resistencia a fluorquinolonas en un 1.9%, mientras que en cepas con resistencia a por lo menos un fármaco de primera línea el resultado fue de 25.1%(23).

Los métodos de diagnóstico de las resistencias a los fármacos antituberculosos pueden ser clasificados en fenotípicos y genotípicos. Los primeros se refieren a pruebas de susceptibilidad a fármacos en medios sólidos o líquidos como LJ y Ogawa-Kudoh. La limitación de este método es el retraso de hasta dos meses para obtener el resultado. Los medios líquidos que utilizan el Sistema BACTEC MGIT 960 reducen el tiempo significativamente hasta 1-2 semanas para detectar MTB y otras 2 más para obtener las pruebas de susceptibilidad. Con ambos medios de cultivo, la sensibilidad y especificidad es del 96% y 94.6%, respectivamente. Respecto a los medios genotípicos, son métodos moleculares que se basan en la detección de mutaciones que confieren resistencia a los fármacos antituberculosos. Los métodos más frecuentemente utilizados a nivel mundial son: GenoType MTBDRplus, INNO-Lipa Rif.TB y la prueba Xpert MTB/RIF. La primera de las tres o Hain Life-science detecta las mutaciones en los genes katG e InhA y rpoB, que identifican la resistencia a isoniazida y rifampicina, respectivamente, gyrA MUT a las quinolonas, embB MUT al etambutol, pncAMUT a la pirazinamida, rrsMUT para los aminoglucósidos y rpsLMUT para la estreptomicina.(20) En general, la sensibilidad de esta prueba es de 95.5% y su especificidad de 98.5%(24); para la detección de la resistencia a rifampicina la sensibilidad y especificidad es de 98% y 99%, mientras que para la resistencia a isoniazida es de 85% y 99%, respectivamente(20).

Desafortunadamente, el tratamiento para TB-MFR es largo (≥ 20 meses), caro, pobremente tolerado y menos efectivo que el de primera línea para tuberculosis susceptible; de hecho se estima que solo un 48% de los pacientes que inician un tratamiento para TB-MFR lo terminarán.(25)

COINFECCIÓN ENTRE MTB Y VIH

Es bien conocido que la tuberculosis es una enfermedad más frecuente entre pacientes con algún tipo de inmunosupresión, por lo que las personas con infección con VIH tienen alto riesgo de presentarla. Se ha identificado infección por MTB en necropsias de pacientes que mueren en el primer trimestre posterior al diagnóstico de infección por VIH (26). En un estudio

realizado en este centro, el Hospital de Infectología “Daniel Méndez Hernández” del CMNR en 2013, se encontró que la malnutrición, la ausencia de tratamiento antirretroviral, el conteo de CD4+ \leq 199 células/mm³, y la carga viral VIH-1 RNA \geq 100,000 copias/mL, son factores presentes en pacientes con VIH y asociados con riesgo de infección por MTB.(27)

Al realizar el diagnóstico de infección por VIH, la OMS recomienda el escrutinio para la búsqueda de MTB. Se deben realizar preguntas sobre síntomas clínicos como tos, diaforesis nocturna, fiebre o pérdida de peso, síntomas que tienen una sensibilidad entre el 79%-90% pero con una especificidad tan baja como 50%. Radiográficamente no existen cambios entre pacientes inmunocompetentes con infección por tuberculosis y aquellos con inmunodeficiencia asociada a VIH, por lo que se encuentran lesiones típicas tales como infiltrados en lóbulos superiores con o sin cavitaciones. Además se realiza baciloscopia en esputo como parte del protocolo diagnóstico inicial. El resto del abordaje como realización de cultivos, pruebas serológicas, técnicas moleculares y Gene Xpert-Rif se realiza de la misma forma que en pacientes sin infección por VIH, según sea la sospecha clínica.(28)

En una serie se reportó que de los pacientes coinfectados con MTB y VIH un 67% murió, en contraste con el 0.5% del grupo que presentaba únicamente tuberculosis(29), sin embargo, en esta población, aunque el tratamiento no difiere respecto a pacientes sin VIH, se ha encontrado que existe un incremento en el riesgo de TB-MFR, lo que además les confiere una disminución en la esperanza de vida. En pacientes con infección por VIH se reportó 1.28 veces más riesgo de TB-MFR primaria con una asociación moderada entre la infección por VIH y TB-MFR(30); de forma similar, en Nigeria se encontró un incremento en el riesgo de TB-MFR en pacientes con VIH de 2.62 veces en comparación con aquellos con monoinfección(31). En pacientes con VIH y TB-MFR el tratamiento representa un verdadero reto por lo que la OMS recomienda iniciar tratamiento ARV independientemente del conteo de CD4+ con objeto de mejorar el pronóstico y por otra parte, iniciar tratamiento antituberculoso óptimo(32).

VI. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

- Determinar la frecuencia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en pacientes mono infectados por *Mycobacterium tuberculosis* y en coinfección con VIH atendidos en el HICMNR.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes atendidos en el HICMNR mediante la prueba GenoType MTBDRplus.
- Determinar la frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos, por medio de la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes mono infectados con MTB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la frecuencia de resistencia a los fármacos antituberculosos mediante la prueba GenoType MTBDRplus en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes coinfectados por VIH/TB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la frecuencia de monorresistencia a fármacos antituberculosos, por medio de la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes mono infectados con MTB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la frecuencia de monorresistencia a fármacos antituberculosos mediante la prueba GenoType MTBDRplus en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes coinfectados por VIH/TB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la frecuencia de polirresistencia a fármacos antituberculosos, por medio de la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes mono infectados con MTB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la frecuencia de polirresistencia a los fármacos antituberculosos mediante la prueba GenoType MTBDRplus en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes coinfectados por VIH/TB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la frecuencia de resistencia a rifampicina, por medio de la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes mono infectados con MTB atendidos en el HICMNR.

- Determinar la frecuencia de resistencia a rifampicina, mediante la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes coinfectados por VIH/TB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la proporción de multirresistencia a los a los fármacos antituberculosos, por medio de la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes mono infectados con MTB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la proporción de multirresistencia a los a los fármacos antituberculosos, mediante la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes coinfectados por VIH/TB atendidos en el HI CMNR.
- Determinar la proporción de resistencia extensa (XFR-TB) a fármacos antituberculosos, por medio de la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes mono infectados con MTB atendidos en el HICMNR.
- Determinar la proporción de XFR-TB a fármacos antituberculosos, mediante la prueba GenoType MTBDRplus, en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes coinfectados por VIH/TB atendidos en el HICMNR.

VII. METODOLOGÍA

Tipo de estudio y diseño general

El diseño del estudio es descriptivo por la finalidad del estudio, observacional por el control de la asignación de los factores de estudio, retrospectivo por el inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos y transversal por el número de mediciones.

Durante el período comprendido entre el 01 de abril de 2014 al 30 de abril de 2015, se estudió los reportes de los aislamientos microbiológicos de las muestras de pacientes de cualquier tipo, ya fuera esputo, aspirado traqueal, lavado bronquioalveolar, orina o biopsia de ganglio linfático u otro tejido, en las cuales el cultivo sea positivo para *Mycobacterium* y la identificación de la especie, mediante PCR, haya sido *tuberculosis*, y en las que se haya determinado la frecuencia de resistencias a los fármacos antituberculosos por medio de la prueba GenoType MTBDRplus y GenoType MTBDRsl. Los resultados de los cultivos positivos para MTB fueron divididos en dos grupos para encontrar diferencias entre ambos al respecto de la frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos, pacientes sin infección por VIH y pacientes en coinfección por VIH. De la misma forma, los resultados fueron estratificados en base a los patrones de resistencias encontrados de acuerdo a la definición operacional de la OMS: resistencia a fármacos, monorresistencia, polirresistencia, resistencia a rifampicina, multirresistencia y resistencia extensa. Las variables clínico epidemiológicas fueron: la edad, el género, el lugar de residencia, la presencia de Infección por VIH, de tratamiento antirretroviral, la carga viral de VIH y el conteo de CD4+.

Universo de estudio

El estudio se llevó a cabo en el laboratorio de microbiología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”, hospital de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal.

Criterios de inclusión

Se recabaron los reportes de aislamientos microbiológicos de *M. tuberculosis* confirmados mediante la prueba GenoType MTBDRplus desde el 01 de enero de 2014 hasta el 30 de abril de 2015 en los que se realizó la prueba GenoType MTBDRplus para determinar la resistencia a isoniazida y rifampicina, y de haber encontrado alguna de estas, se haya determinado la

resistencia para etambutol, aminoglucósidos y quinolonas. Las muestras microbiológicas debieron haber sido obtenidas de pacientes con edad igual o mayor a 16 años, género indistinto y contar con diagnóstico de enfermedad por *M. tuberculosis* en cualquier órgano.

Criterios de exclusión

No aplican.

Criterios de eliminación

No aplican.

Muestra

Se realizó un muestreo consecutivo por conveniencia, y se analizaron los resultados de los cultivos con identificación positiva para MTB y evaluación de las mutaciones de resistencia a los fármacos antituberculosos mediante la prueba GenoType MTBDRplus en el período comprendido entre el 01 de enero de 2014 y el 30 de abril de 2015.

Procedimientos para la recolección de la información

Se incluyeron resultados de pruebas de resistencia a fármacos de cultivos con desarrollo de *M. tuberculosis* que hayan sido tomados y procesados desde el día primero de enero de 2014 hasta el día 30 de abril de 2015.

Los datos obtenidos fueron copiados a una hoja de recolección de datos, de la que se llenó una base de datos en el programa SPSS para el análisis de la información.

Análisis de datos

El análisis se realizó mediante el programa SPSS statistics 17.0. Debido a la naturaleza de las variables (cualitativas), se utilizaron: frecuencias, porcentajes, proporciones y gráficos de barras y pasteles. Para encontrar diferencias al respecto de las proporciones de resistencias a fármacos entre los grupos de pacientes con mono infección por MTB y coinfección por VIH/TB se utilizó la prueba exacta de Fisher.

X. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

No se requirió consentimiento informado debido a su carácter retrospectivo; cumplió con los requisitos señalados en la declaración de Helsinki, revisada en 2000, y la ley general de salud en materia de investigación al cumplir con todos los lineamientos requeridos.

XI. RESULTADOS

Se incluyó un total de 64 pacientes con diagnóstico de tuberculosis confirmada mediante aislamiento microbiológico de *Mycobacterium tuberculosis*, a las muestras se les realizó PCR para susceptibilidad a fármacos antituberculosos en el período comprendido del 01 de enero de 2014 al 30 de abril de 2015. Las muestras correspondían a mujeres en 32.81% y a hombres 67.18% de los pacientes. La mediana de edad fue 40 años (rango intercuartílico 32-50) (Tabla 1). Debido a ser un hospital de referencia nacional, las muestras incluidas en el análisis fueron de pacientes residentes de diferentes Estados del país, como siguen: Distrito Federal 43.75%, Estado de México 18.75%, Veracruz 12.5%, Chiapas 7.81%, Quintana Roo, Hidalgo y Guerrero 3.12% y, por último, Puebla, Tlaxcala, Baja California y Oaxaca 1.56% (figura 1).

De las muestras incluidas, 4 aislamientos (6.24%) presentaban resistencia a algún tipo de resistencia a fármacos antituberculosos (figura 2). Tres (75%) presentaron monorresistencia a rifampicina y 1 (25%) polirresistencia genotípica a isoniazida y quinolonas. La presencia de multifármacorresistencia o resistencia extensa fue del 0% (Figura 3). Se encontró positividad para el gen KatG MUT en las 4 cepas con resistencias y solo en una de ellas para el gen GyrA MUT, que les confiere resistencia a rifampicina y quinolonas, respectivamente. No se encontró positividad para otros genes de resistencia: InhA MUT (isoniazida), rpoB MUT (rifampicina), pncA MUT (pirazinamida), embB MUT (etambutol), rpsL MUT (estreptomicina) o rrs MUT (aminoglucósidos).

Se encontró que 16 (25%) de los 64 aislamientos incluidos, correspondían a pacientes en coinfección con VIH, mientras que los 48 (75%) restantes eran de pacientes mono infectados por tuberculosis. En cada uno de los grupos se encontró 2 aislamientos de cepas con resistencia a fármacos antituberculosos, que representó el 12.5% y el 4.16% en pacientes en coinfección con TB-VIH y mono infección con TB, respectivamente, sin diferencia estadística significativa ($p=0.21$) (Figura 4).

En el grupo de los pacientes en coinfección con VIH, no se encontró asociación entre la carga viral (RNA VIH) detectable y el aislamiento de cepas de TB con resistencia a antituberculosos, ya que los únicos dos pacientes con cepas de estas características cursaban con carga viral

indetectable; mientras que los aislamientos de cepas no resistentes, era de pacientes con RNA VIH promedio de 159,436 copias/ml. Por otra parte, tampoco hubo asociación entre cifras bajas de linfocitos T CD4+ y la aparición de resistencias a antituberculosos, ya que entre los pacientes que tuvieron cepas resistentes a rifampicina la media de CD4+ fue de 828 células/mm³, lo que contrasta con los pacientes que tenían cepas sin resistencias, cuya media de CD4+fue 168 células/mm³.

ÏII.DISCUSI3N

Con base en los resultados obtenidos, encontramos una baja proporci3n de cepas con resistencia a f3rmacos antituberculosos en la poblaci3n estudiada en comparaci3n con otros reportes nacionales e internacionales(3, 5, 6). De la misma forma, la proporci3n de monorresistencia y resistencia a isoniazida fue menor que en otras series publicadas en M3xico y otros pa3ses(6, 21). Lo anterior puede ser resultado del nivel socioecon3mico medio caracter3stico de la poblaci3n atendida en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Al respecto de la frecuencia de mutaciones encontradas, existe concordancia con otras publicaciones, ya que se identific3 con una mayor proporci3n el gen KatG MUT (resistencia a isoniazida) y, solo en un caso, el gen GyrA (resistencia a quinolonas), pero, la peque1a muestra puede subestimar la identificaci3n de otros genes de resistencia presentes en esta poblaci3n(21).

Se encontr3 una mayor proporci3n de cepas con resistencias a antituberculosos en el grupo de pacientes con coinfecci3n TB-VIH en contraste con el grupo con mono infecci3n por TB; esto puede reflejar una asociaci3n entre la inmunodeficiencia que confiere el virus con el crecimiento exponencial de la micobacteria y aparici3n de mutantes de resistencia, no obstante, no se puede realizar esta afirmaci3n debido a que la diferencia no fue estad3sticamente significativa. No en todas las series publicadas se ha encontrado asociaci3n entre el VIH y la presencia de cepas de TB con resistencia a f3rmacos antituberculosos, a pesar de esto, Sethi en 2013(4) public3 uno de los resultados con la mayor diferencia, esta fue del doble y resulta interesante considerar que, en la presente investigaci3n, en el grupo de pacientes con coinfecci3n la proporci3n de cepas con resistencia fue tres veces mayor que su contraparte del grupo con mono infecci3n.

Las debilidades en este estudio tales como el car3cter retrospectivo, el bajo tama1o de la muestra, la desproporci3n en el n3mero de pacientes incluidos en los grupos mono infecci3n TB y coinfecci3n TB-VIH, y la ausencia de resultados estad3sticamente significativos, nos impide traspolar los resultados a la poblaci3n en general y nos permite afirmar que se requiere realizar nuevos estudios que, de forma prospectiva y con un mayor tama1o de muestra, permitan valorar si la coinfecci3n con VIH es un factor de riesgo para presentar tuberculosis

fármaco resistente y, en su caso, estimar si otros factores dependientes del virus tales como la carga viral y el conteo de linfocitos T CD4+ influyen en los resultados.

XIII. CONCLUSIONES

La resistencia a fármacos antituberculosos fue baja en la población estudiada. El tipo de resistencia más frecuente fue monorresistencia a isoniazida. En las cepas de MTB aisladas de pacientes con coinfección VIH-TB hubo mayor proporción de fármaco resistencia pero sin significancia estadística. No se encontró asociación entre la carga viral VIH y el conteo de linfocitos T CD4+ con la presencia de cepas de MTB resistentes al tratamiento. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, se da pie a considerar la necesidad de una investigación prospectiva, con incremento en el tamaño de la muestra para poder obtener resultados con significancia estadística sobre la presencia de cepas de MTB con resistencia a tratamiento antituberculoso.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. SINAVE, DGE, SALUD. Perfil epidemiológico de la Tuberculosis en México 2012.
2. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(3):3-16.
3. Urassa W, Mugusi F, Villamor E, Msamanga G, Moshiro C, Bosch R, et al. Primary antimicrobial resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV seropositive and HIV seronegative patients in Dar es Salaam Tanzania. *BMC Research Notes.* 2008;1(58):1-5.
4. Sethi S, Mewara A, Dhatwalia SK, Singh H, Yadav R, Singh K, et al. Prevalence of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV seropositive and seronegative patients with pulmonary tuberculosis in north India. *BMC Infectious Diseases.* 2013;13(137):1-8.
5. Bojorquez-Chapela I, Bäcker C, Orejel I, López A, Díaz-Quiñonez A, Hernández-Serrato M. Drug resistance in México: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):514-9.
6. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Garza-González E. Drug resistance and molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico: a systematic review. *Sal Púb Méx.* 2014;56(1):63-77.
7. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Enfermedades infecciosas principios y práctica.* séptima ed. Barcelona: ELSEVIER; 2012.
8. Salud OMD. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis-revisión 2013 2013.
9. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of Tuberculosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):348-61.
10. Romero R, editor. *Microbiología y parasitología humana.* 3ra ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2007.
11. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, editors. *Microbiología Médica.* 6ta ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
12. Sia IG, Wiel ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):348-61.
13. Verdler JE, Vlas SJD, Kidgell-Koppelaar ID, Richardus JH. Risk factors for tuberculosis in contact investigations in Rotterdam, the Netherlands. *Infect Dis Rep.* 2012;4(e26):101-5.
14. Rowińska-Zakrzewska E. Extrapulmonary tuberculosis: risk factors and incidence. *Pneumol Alergol Pol.* 2011;79(6):377-8.
15. Talip BA, Sleator RD, Lowery CJ, Dooley JSG, Snelling WJ. An update on global tuberculosis (TB). *Infect Dis (Auckl).* 2013;6:39-50.
16. Drobniewski F, Nikolayevskyy V, Maxeiner H, Balabanova Y, Casali N, Kontsevaya I, et al. Rapid diagnostics of tuberculosis and drug resistance in the industrialized world: clinical and public health benefits and barriers to implementation. *BMC Medicine.* 2013;11:190-201.
17. NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis. *Diario Oficial de la Federación;* 2013.
18. Blöndal K. Barriers to reaching the targets for tuberculosis control: multidrug-resistant tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 2007;85(5):387-94.
19. Kalokhe AS, Shafiq M, Lee JC, Ray SM, Wang YF, Metchock B, et al. Multidrug-resistant tuberculosis drug susceptibility and molecular diagnostic testing: a review of the literature. *Am J Med Sci.* 2013;345(2):143-8.
20. Moreira AC, Dias E. Multidrug-resistant tuberculosis. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(2):239-46.
21. Seyoum B, Demissie M, Worku A, Bekele S, Aseffa A. Prevalence and drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* among new smear positive pulmonary tuberculosis patients in eastern Ethiopia. *Tuberc Res Treat.* 2014;2014:1-7.

22. Coovadia YM, Mahomed S, Pillay M, Werner L, Mlisana K. Rifampicin mono-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu-Natal, South Africa: a significant phenomenon in a high prevalence TB-HIV region. *PLoS One*. 2013;8(11):1-5.
23. Xu P, Li X, Zhao M, Gui X, DeRiemer K, Gagneux S, et al. Prevalence of fluorquinolone resistance among tuberculosis patients in Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):3170-2.
24. Arentz M, Sorensen B, Horne DJ, Walson JL. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(10):1-11.
25. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, Raviglione M, Ditiu L, Masham S, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:529-39.
26. Soeters HM, Poole C, Patel MR, Rie AV. The effect of tuberculosis treatment at combination antiretroviral therapy initiation on subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):1-9.
27. Nibardo P-A, Mata-Marin JA, Gaytan-Martinez J, Huerta-Garcia G, Acosta-Cazares B. Clinical and sociodemographic risk factors for tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients. *Am J Infect Dis*. 2013;9(4):142-7.
28. Padmapriyadarsini C, Narendran G, Swaminathan S. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J Med Res*. 2011;134:850-65.
29. Kawai V, Soto G, Gilman RH, Bautista CT, Caviedes L, Huaroto L, et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;76(6):1027-33.
30. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadglign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):1-9.
31. Aliyu G, El-Kamary SS, Abimiku AI, Ezati N, Mosunmola I, Hungerford L, et al. Mycobacterial etiology of pulmonary tuberculosis and association with HIV infection and multidrug resistance in Northern Nigeria. *Tuberc Res Treat*. 2013;2013:1-9.
32. Satti H, McLaughlin MM, Seung KJ. Short report: drug-resistant tuberculosis treatment complicated by antiretroviral resistance in HIV coinfecting patients: a report of six cases in Lesoto. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(1):174-7.

XV. ANEXOS

	Monoinfección por TB n=48 (75%)	Coinfección por VIH-TB n=16 (25%)
Edad, años. Media (DE)	45(15.14)	32(9.5)
Hombres	28	14
Linfocitos CD4+, cél/ μ L. Mediana (rango)		49 (4-987)
Carga viral, copias/ml. Mediana (rango)		29,900 (0-952,000)
Tratamiento para VIH		5 (31.25%)

Tabla 1. Características demográficas.

DE= desviación estándar.

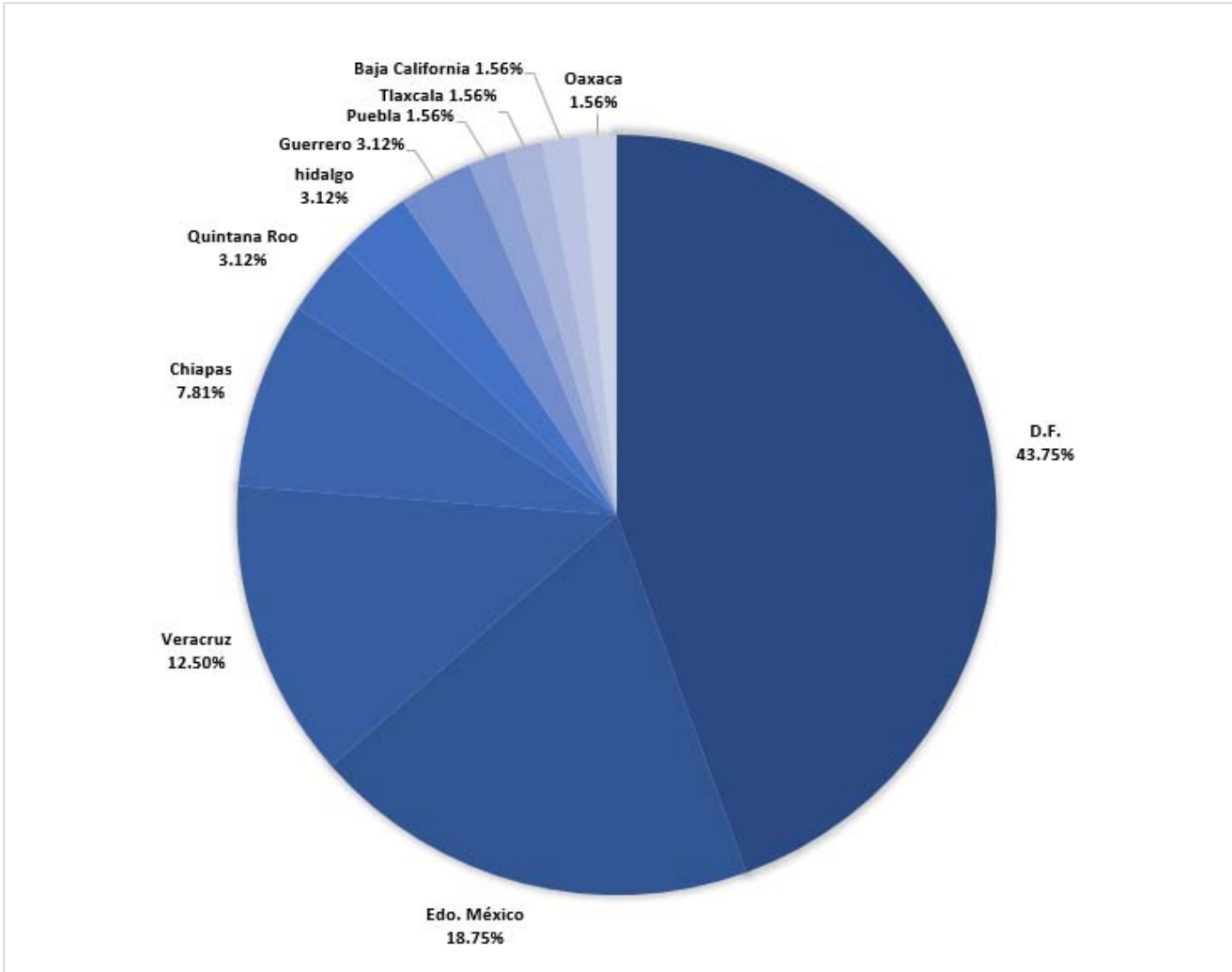


Figura 1. Porcentaje de pacientes incluidos según Estado de residencia.

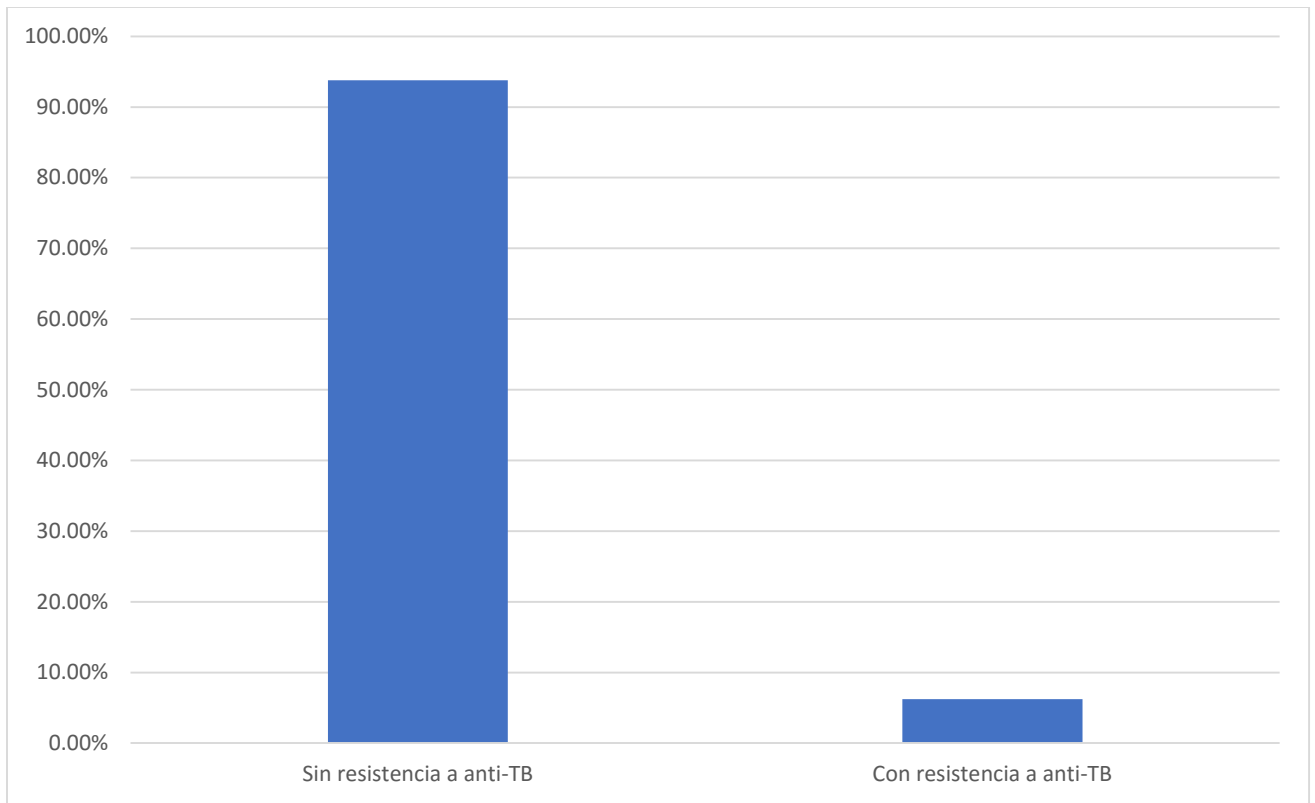


Figura 2. Proporción de aislamientos de cepas de MTB fármacorresistente.

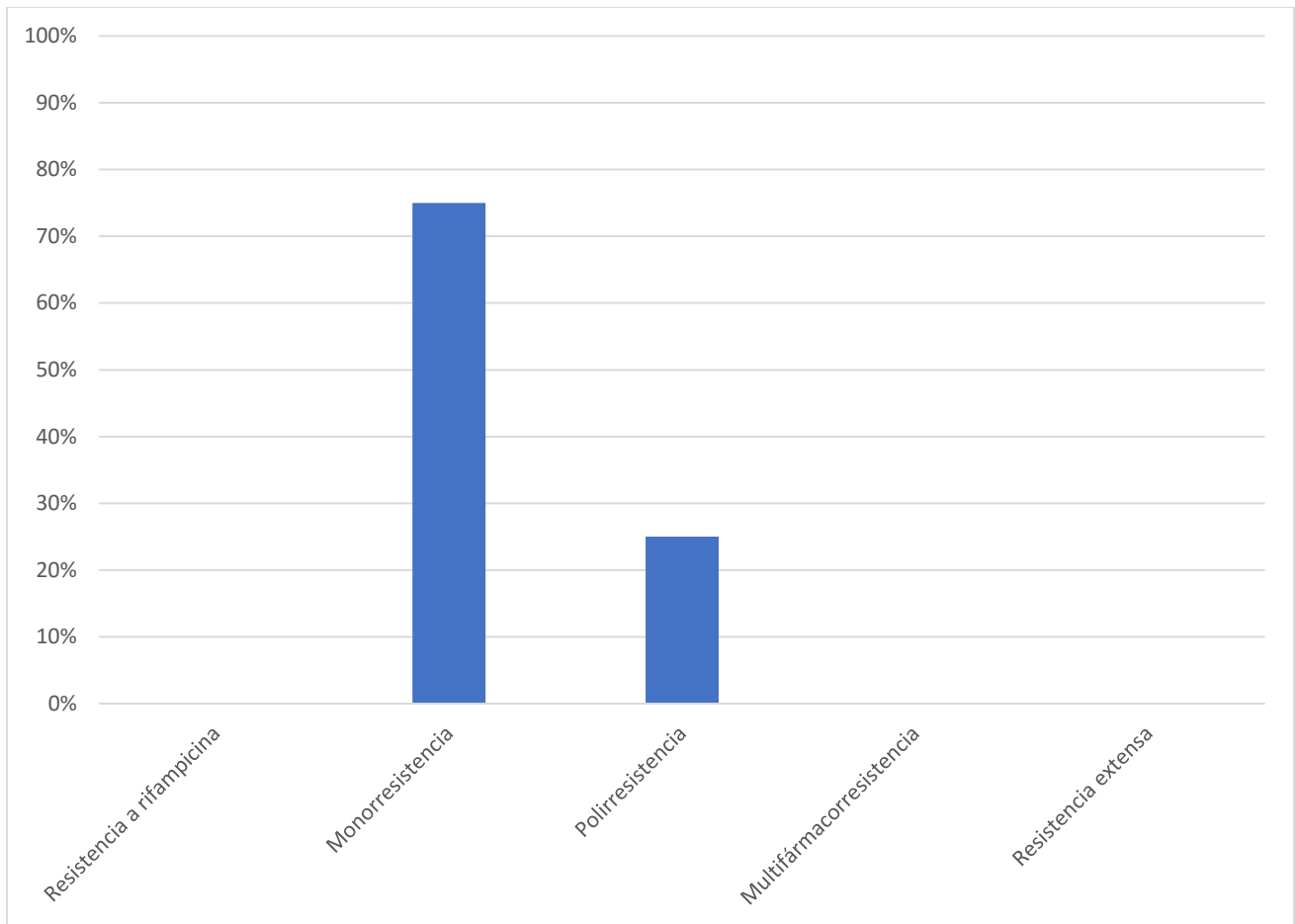


Figura 3. Clasificación de cepas aisladas de acuerdo al tipo de resistencia.

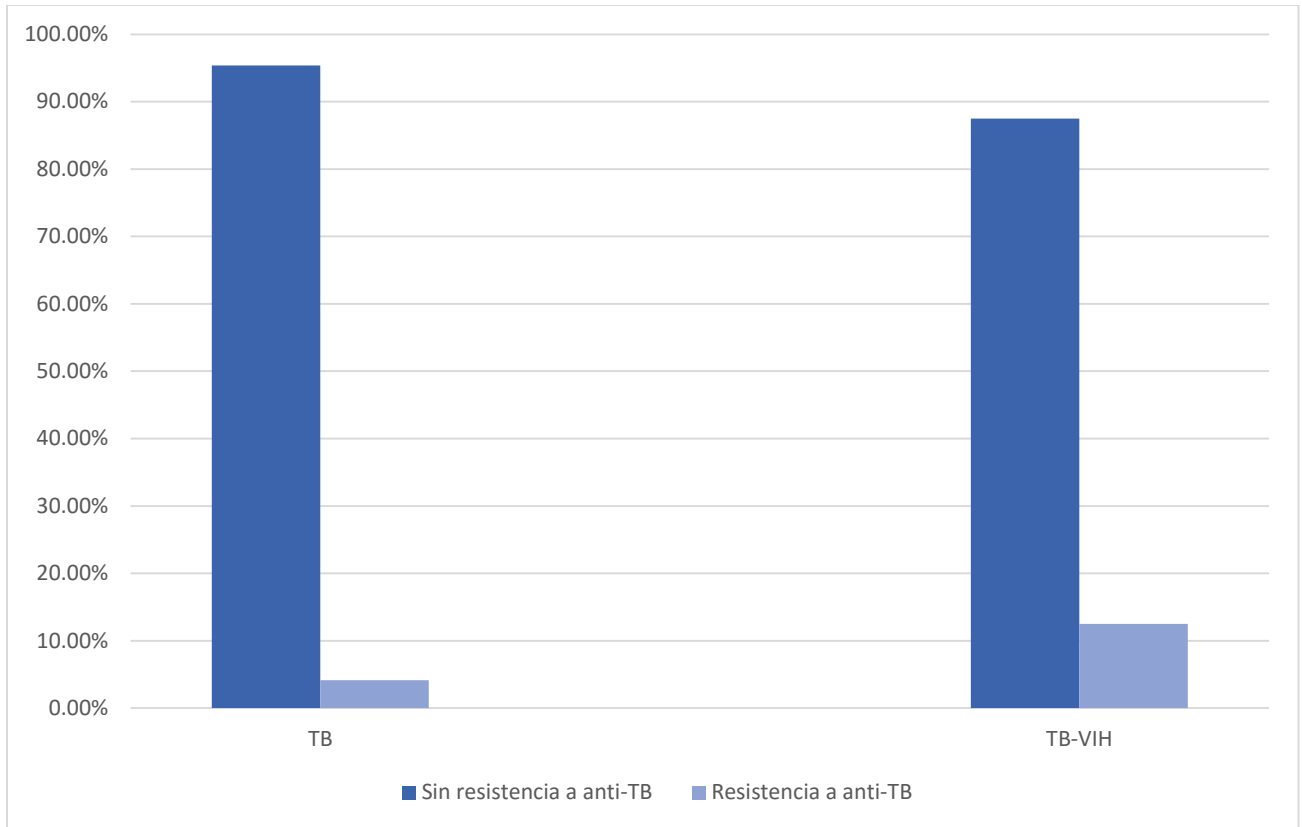


Figura 4. Cepas de MTB resistentes a antituberculosos en relación a su estatus monoinfección y coinfección con VIH.