

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**



TÍTULO.

**“PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES
INFECTADOS CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA BAJA
CALIFORNIA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Rigoberto Soria Gómez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Horacio Almanza Reyes

CO-DIRECTOR:

MSP José Román Chávez Méndez

TIJUANA, B.C., MÉXICO

MAYO, 2017

Tijuana Baja California, a 19 de abril del 2017.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Presidente en el examen de la Tesis titulada "PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA" elaborada por la C. Rigoberto Soria Gómez, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dr. Horacio Eusebio Almanza Reyes
Director de Tesis

C.c.p. Archivo

Tijuana Baja California, a 19 de abril del 2017.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Presidente en el examen de la Tesis titulada "PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA" elaborada por la C. Rigoberto Soria Gómez, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Mtro. José Román Chávez Méndez
Sinodal

C.c.p. Archivo

Tijuana Baja California, a 19 de abril del 2017.

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Presidente en el examen de la Tesis titulada "PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA BAJA CALIFORNIA" elaborada por la C. Rigoberto Soria Gómez, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Dra. Mirna del Carmen Brito Perea
Síndal

C.c.p. Archivo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**



TÍTULO.

**“PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES
INFECTADOS CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA EN UNA POBLACIÓN DE TIJUANA BAJA
CALIFORNIA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Rigoberto Soria Gómez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Horacio Almanza Reyes

CO-DIRECTOR:

MSP José Román Chávez Méndez

TIJUANA, B.C., MÉXICO

MAYO , 2017

I. DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis hijas por ser mi motivación a ser una mejor persona para fungir como ejemplo de que la perseverancia, educación y buenos valores siempre será el mejor camino a seguir en la vida.

II. AGRADECIMIENTOS

A mi director el Dr. Horacio Almanza por su apoyo no solo durante mis estudios de grado de maestría ya que su tutoría data desde mis estudios de licenciatura.

A mi co-director y gran amigo MSP José Román Chávez M., por preocuparse por mi desarrollo y formación académica así como personal y motivarme a superarme como profesional.

A mis padres por siempre estar apoyándome en todas mis decisiones a pesar de todas las adversidades presentadas, no solo a lo largo de esta etapa, sino de toda mi vida, siempre acompañando todas las situaciones buenas y malas con un buen consejo de vida y de su amor.

A mi novia por siempre estarme recordando y estando pendiente de no procrastinar con mis obligaciones y siempre estarme apoyando con su comprensión y afecto.

A todos mis amigos por brindarme seguridad y siempre contar con su apoyo.

III. ABREVIATURAS

µl	Microlitro
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNt	Ácido Ribonucleico de transferencia
ATP	Adenosin trifosfato
C	Citocina
C3b	Componente del complemento fracción b
CCR5	Quimicina Receptora de tipo 5
CENAPRECE	Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades
CFP10	Antígeno filtrado de cultivo de 10 kDa
CXCR4	C-X-C Quimiocina Receptora de tipo 4
env	Gen de envoltura
ESAT6	Antígeno blanco de temprana secreción de 6 kDa
G	Guanina
gag	Antígeno específico de grupo
gyrA	DNA girasa subunidad A
gyrB	DNA girasa subunidad B
h	Horas
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad
hsp65	Gen de protección de choque de calor
Hspα	Proteína alfa cristalina
IFNγ	Interferon gama
IgG	Inmunoglobulina G
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
INNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran
IPN	Instituto Politécnico Nacional
ISSSTE	Instituto de seguridad y Servicio Sociales de los Trabajadores del Estado
katG	Gen catalasa-peroxidasa
KDa	Kilodalton
Kg	Kilogramos
LAM	Lipoarabinomanano
LTR	Repeticiones largas terminales
MBP	Proteína de unión a manosas
mg	Miligramos
MHC-II	Moléculas de histocompatibilidad de tipo II
mL	Mililitro
nm	Nanómetros
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
pb	Pares de bases
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PEMEX	Petróleos Mexicanos
pH	Potencial de hidrogeno
pol	Gen polimerasa
rpoB	RNA polimerasa subunidad beta dirigida por DNA

rRNA	Ácido Ribonucleico ribosomal
SEDEMAR	Secretaria de la Marina y Armada de México
SEDENA	Secretaria de la Defensa Nacional
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIV	Virus de Inmunodeficiencia en Simios
soda	Superoxido dismutasa
TAES	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
TARV	Tratamiento antirretroviral
TB	Tuberculosis
TLR	Receptores tipo Toll
TR	Retrotranscriptasa
UNAM	Universidad Autónoma de México
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPR	Proteína Viral R
WB	Western Blot

IV. RESUMEN

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas de más amplia distribución mundial, que hoy en día sigue afectando a miles de personas y constituye una de las primeras causas de muerte de pacientes con SIDA. Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que la tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo y alrededor de un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. En 2015, 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.8 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0.4 millones de personas con VIH). En México se diagnostican alrededor de 20 mil casos nuevos y cercas de 3000 defunciones cada año. Baja California registra una elevada incidencia de tuberculosis, siendo el estado que ocupa el primer lugar a nivel nacional de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en todas las formas, los casos registrados durante 2015 (últimos años con información consolidada), obtenidos del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica de casos de Tuberculosis, en el estado han sido 1,564 nuevos casos anuales, representando una tasa de 58.5 casos por cada 100,000 habitantes de tuberculosis en todas las formas, con una media nacional de 16.8. La relación entre la tuberculosis (TB) y la coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido poco estudiada en nuestro Estado. Por lo anterior, se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo con el propósito de determinar la prevalencia de la coinfección entre la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 513 pacientes atendidos en el albergue Las Memorias A. C., durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2017, el diagnóstico de TB se realizó por baciloscopia de expectoración y tinción con la técnica de Bacilo Alcohol Acido Resistente (BAAR) y en algunos casos se realizó el cultivo del bacilo por medio de la técnica Löwenstein-Jensen, el diagnóstico de VIH fue realizado por la prueba de ELISA y confirmado con Western Blot. Se aplicó un cuestionario para obtener datos demográficos, el cual contenía las siguientes variables: edad, genero, infección por tuberculosis, infección por VIH con tratamiento antituberculoso, así como tratamiento anti-VIH y si presentaba historial de infecciones en la expectoración. La información obtenida se analizó mediante el método estadístico utilizando la técnica de distribución y frecuencia absoluta y relativa, determinándose que durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2017 se estudiaron 513 pacientes siendo la media de estos de 38 ± 10 años de edad; 138

pacientes (26.9%) correspondieron al género femenino y 374 (72.9%) al masculino; los 513 pacientes presentaron resultados positivos para VIH/SIDA; partiendo de esta cifra, un total de 16 pacientes (3% del total muestreado) indicaron haber recibido tratamiento antituberculoso, y solo el 12.5% arrojaron un resultado BAAR positivo (2 pacientes), el 97% indicó jamás haber recibido tratamiento con anterioridad, los resultados del BAAR arrojaron que 53 pacientes dieron positivo para el ensayo diagnóstico. En ese orden, 55 pacientes (10.7%) que padecían de tuberculosis, 15 pacientes representan el género femenino y 39 al masculino. Del valor total de la muestra 51 pacientes (9.9%) presentaron coinfección con otro padecimiento; 3 pacientes (0.6%) presentaron coinfección con *Coccidioidiomycosis*, 13 (2.5%) *Pneumocystis jiroveci* y 35 (6.8%) *Candida sp.* Solamente el 1.4% de los pacientes presentaron recaídas a tuberculosis, estos sucesos se asociaron a pacientes con historial de uso de drogas de abuso y un total de 12 pacientes fueron finados durante esta investigación representando un 2.3% del valor muestral, siendo 3 pacientes del género femenino y 9 del masculino, 2.17% y 2.40% respectivamente.

ÍNDICE

I. DEDICATORIA	6
II. AGRADECIMIENTOS.....	7
III. ABREVIATURAS.....	8
IV. RESUMEN.....	10
CAPITULO I.....	6
1.1. ANTECEDENTES.....	6
1.1.1. Generalidades del complejo Micobacterium	6
1.1.2. Micobacterium bovis	9
1.1.3. Mecanismos de transmisión y patogénesis de la tuberculosis.....	9
1.1.4. Diagnóstico clásico de la tuberculosis	10
1.1.5. Diagnóstico molecular de la tuberculosis.....	11
1.1.6. Métodos experimentales para el diagnóstico de la tuberculosis (Xpert, MGIT)	12
1.1.7. Epidemiología de M. tuberculosis	13
1.1.8. Genética M. tuberculosis	15
1.1.8.1. Gen katG	15
1.1.8.2. Gen gyrA – gyrB	15
1.1.8.3. Gen rpoB	16
1.1.8.4. Gen hsp65	16
1.1.8.5. Gen sodA.....	16
1.1.9. Factores de virulencia.....	16
1.1.10. Fármacos para el tratamiento de la tuberculosis	18
1.1.10.1. Isonianicida.....	18
1.1.10.2. Rifampicina	20
1.1.10.3. Pirazinamida	20
1.1.10.4. Etambutol.....	21
1.1.10.5. Estreptomina	22
1.1.10.6. Rifamicinas	22
1.1.10.7. Otros agentes antituberculosos	23
1.1.10.8. Estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado en México para el tratamiento de tuberculosis.....	23
1.1.11. El Virus de Inmunodeficiencia Humana	24

1.1.12.	Morfología del VIH	26
1.1.13.1.	Ciclo de Vida del VIH	31
1.1.14.	Patogenia de la infección por VIH.....	33
1.1.15.	Epidemiología del VIH	34
1.1.16.	Transmisión de la farmacoresistencia en el VIH	36
1.1.17.	Coinfección de VIH y tuberculosis	36
1.2.	JUSTIFICACIÓN.....	38
1.3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
1.4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	39
1.5.	HIPÓTESIS.....	40
1.6.	OBJETIVOS	40
1.6.1.	Objetivo General:	40
1.6.2.	Objetivos Específicos:.....	40
CAPITULO II.....		41
2.1 .	METODOLOGÍA.....	41
2.1.1	Población	41
2.1.2	Diseño del estudio.....	41
2.1.3	Área geográfica del Albergue Las Memorias A. C.	42
2.1.4	Variables	42
2.1.5	Toma de muestra sanguínea	43
2.1.6	Toma de muestra de expectoración.....	43
2.1.7	Transporte de muestra	43
2.1.8	Detección de infección por VIH.....	44
2.1.9	Descontaminación Petroff	44
2.1.10	Tinción de Ziehl-Neelsen en frío y conteo de BAAR	46
2.1.11	Elaboración de Medio de cultivo Löwenstein-Jensen.....	47
2.1.12	Cultivo de Mycobacterium sp en medio Löwenstein-Jensen.....	47
2.1.13	Análisis de resultados	48
CAPITULO III.....		49
3.1	RESULTADOS.....	49
3.1.1	Análisis geográfico del Albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California.....	49
3.1.2	Características sociodemográficas	50

3.1.3	Características de pacientes tratados con antifímicos (Naive)	50
3.1.4	Análisis de muestral.....	51
3.1.5	Diagnóstico por baciloscopia.	52
3.1.6	Distribución porcentual de baciloscopias positiva de acuerdo al género. 53	
3.1.7	Distribución porcentual del diagnóstico de recaídas múltiples	55
3.1.8	Distribución porcentual del diagnóstico de confección con <i>Coccidioidomycosis</i>	56
3.1.9	Distribución porcentual del diagnóstico confección con <i>Pneumocystis jiroveci</i>	57
3.1.10	Distribución porcentual de pacientes que presentaron confección con Cándida sp	58
3.1.11	Distribución porcentual del diagnóstico de pacientes finados durante el estudio	59
3.1.12	Resultado de prueba BAAR con respecto a pacientes con historial de tratamiento antifímico	61
CAPITULO IV.....		63
4	DISCUSIÓN	63
CAPITULO V.....		64
5	CONCLUSIONES	65
CAPITULO VI.....		66
6	RECOMENDACIONES	66
CAPITULO VII.....		67
7	BIBLIOGRAFÍA	67
CAPITULO VIII.....		75
ANEXOS		75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del VIH-1.	27
Figura 2. Ciclo replicativo del VIH (Tomada de Rambaut et al., 2004).....	33
Figura 3. Representación esquemática del curso de la infección por VIH-1 en adultos.	34
Figura 4. Localización geográfica del Albergue Las Memorias A. C.....	49

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución porcentual del género de los pacientes incluidos en el proyecto.....	50
Gráfica 2. Distribución del tipo de pacientes Naive/tratamiento.	51
Gráfica 3. Distribución del análisis muestral para el diagnóstico de TB.....	52
Gráfica 4. Distribución porcentual del diagnóstico por baciloscopia.	53
Gráfica 5. Distribución porcentual de Baciloscopias positiva de acuerdo al género.	54
Gráfica 6. Distribución porcentual de pacientes que presentaron recaídas.	55
Gráfica 7. Distribución porcentual de pacientes que presentaron infección con <i>Coccidioidomycosis</i>	56
Gráfica 8. Distribución porcentual de pacientes que presentaron coinfección con <i>Pneumocystis jiroveci</i>	57
Gráfica 9. Distribución de género con respecto a coinfección con <i>Cándida</i> sp.	58
Gráfica 10. Distribución porcentual de pacientes finados con respecto al género durante el estudio.	60
Gráfica 11. Asociación entre paciente antes tratado y resultado de baciloscopia...	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla. II. Ejemplos de rendimiento de kits comerciales en la detección directa de <i>M. tuberculosis</i> por amplificación de ácidos nucleicos.	12
Tabla. III. Incidencia de tuberculosis en Baja California.	14
Tabla. V. Estimación de riesgo BAAR Positivo con respecto al Género.....	54
Tabla. VI. Asociación de riesgo entre los géneros y coinfección con <i>Pneumocystis jiroveci</i>	58
Tabla. VII. Asociación entre género y coinfección con <i>Cándida</i> sp.	59

Tabla. VIII. Asociación de riesgo entre género y riesgo de muerte evidenciado	60
Tabla. IX. Asociación de riesgo entre paciente con historial clínico y resultado de prueba BAAR.....	62

CAPITULO I

1.1. ANTECEDENTES

1.1.1. Generalidades del complejo *Micobacterium*

El bacilo encargado de causar la enfermedad de tuberculosis en humanos pertenece al género *Micobacterium*. Este, está conformado por bacilos aerobios conferidos con una pared celular rica en lípidos lo que le brinda una gran resistencia ante muchos desinfectantes y tinciones habitualmente utilizadas en el laboratorio para su detección, esto, por su alta resistencia hidrofóbica lo que los convierte en bacilos ácido-resistentes¹. A la familia micobacterias se incluyen otros patógenos, de los cuales, en la actualidad se han identificado alrededor de 120 especies. A pesar de su vasto número, solo algunos grupos o especies son las que causan la mayoría de las infecciones en el ser humano; *M. tuberculosis*, *M. lepreae*, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*.

Se ha hecho mención que la existencia del complejo *Micobacterium* data de alrededor de 150 millones de años, no obstante, se han encontrado pruebas donde la familia de *M. tuberculosis* hace afectaciones en humanos desde hace 9,000 años datos arrojados de secuenciaciones del ADN de la bacteria, obtenido de los huesos y parénquima pulmonar de los vestigios estudiados². El género anteriormente mencionado está conformado por bacterias aerobias de forma bacilar con un tamaño de 0.2 a 0.6 por 1 a 10 μm y se clasifican en base a su capacidad de ácido-resistencia, la presencia de guanosina mas citosina en su ácido desoxiribonucleico (ADN) y en base a la presencia de ácidos micólicos en su pared celular. En su membrana plasmática se lleva a cabo el anclaje de proteínas, manósido de fosfatidil inositol y lipoarabinomanano (LAM). La capa de peptidoglucano es la encargada de formar la estructura básica a la cual se unen los arabinogalactanos, polisacáridos ramificados constituidos por D-arabinosa y D-galactosa.

El residuo terminal del monosacarido D-arabinosa, se esterifica para dar lugar a ácidos micólicos hidrofóbicos de alto peso molecular a los que se anclan moléculas de glucolípidos de superficie, componentes lipídicos que abarcan el 60% del peso de la pared. Porinas y proteínas transportadoras se combinan a lo largo de las capas

de la pared, proteínas tanto de estructura y transporte constituyen el 15% del peso de la pared. El aislamiento de las micobacterias es lento, esto, debido a la complejidad que se presenta en su pared celular conformada por peptidoglicanos, polisacáridos, lípidos y glicolípidos inusuales que consisten en ácidos grasos de cadena alifática de aproximadamente 70 a 90 carbonos como es el caso del ácido micólico y la selectividad que presentan desde el punto de vista nutricional. La conformación compleja y estricta hace que se clasifiquen como bacterias exigentes lo que las lleva a dividirse cada 12 a 24 horas por lo que pueden llegar a necesitar alrededor de 3 a 8 semanas de incubación donde una vez desarrolladas las colonias se podrán caracterizar por ser opacas, rugosas, de borde irregular con un color blanco a amarillento que las caracteriza, el cual es el caso para *M. tuberculosis*. *M. leprae*, el agente etiológico causal de la lepra, es imposible lograr su crecimiento en medios acelulares^{1,3}. Las micobacterias pueden clasificarse según las características de su desarrollo en el cultivo bacteriano. La clasificación comúnmente usada es la propuesta por Runyon en 1954, modificada en 1974, está basada en las características de las colonias en el aislamiento. Se clasifican de la siguiente manera:

Crecimiento lento: si el desarrollo de las colonias en el medio de crecimiento se observa en más de 7 días.

Crecimiento rápido: si toma menos de 7 días para observarse desarrollo bacteriano en el cultivo.

Fotocromogénicas: si producen colonias no pigmentadas en la oscuridad, pero se pigmentan con la exposición a la luz.

Escotocromogénicas: si se producen colonias amarillas o anaranjadas durante o en ausencia de la luz durante el aislamiento (algunas aumentan los pigmentos tras la exposición a la luz).

No cromógenas: si la ausencia de pigmentación en la colonia siempre está presente⁴. En la siguiente tabla se muestran las micobacterias más frecuentes y el tipo de afección que causan.

Tabla I. Diferentes especies de bacterias del género *Mycobacterium*.

Grupo/ Especie	Enfermedad
I. Fotocromógenas de crecimiento lento	
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar
<i>M. intermedium</i>	Pulmonar
<i>M. asiaticum</i>	Oportunista
<i>M. Bucklei</i>	Generalizada
II. Escotocromógenas de crecimiento lento	
<i>M. scrofulaceum</i>	Gangliolar
<i>M. xenopi</i>	Pulmonar
<i>M. ulcerans</i>	Cutánea
<i>M. szulgai</i>	Pulmonar, articular
<i>M. simiae</i>	Pulmonar
<i>M. interjectum</i>	Glanngliolar
<i>M. gordonae</i>	Oportunista
<i>M. flavescens</i>	Oportunista
<i>M. bohemicum</i>	Pulmonar
<i>M. lentiflavum</i>	Adenitis
<i>M. hisciae</i>	Adenitis
III. No cromógenas de crecimiento lento	
<i>M. avium</i>	Gangliolar generalizada
<i>M. intracellulare</i>	Gangliolar generalizada
<i>M. malmoense</i>	Pulmonar
<i>M. shimoiei</i>	Pulmonar
<i>M. haemophilum</i>	Cutánea
<i>M. genavense</i>	Diseminada
<i>M. terrae</i>	Oportunista
<i>M. nonchromogenicum</i>	Oportunista
<i>M. celatum</i>	Oportunista
<i>M. branderi</i>	Pulmonar
<i>M. conspicuum</i>	Diseminada
<i>M. heidelbergense</i>	Adenitis
IV. Fotocromógenas de crecimiento rápido	
<i>M. marinum</i>	Cutánea, articular
<i>M. novocastrense</i>	Cutánea
V. Escotocromógenas de crecimiento rápido	
<i>M. thermoresistibile</i>	Oportunista
<i>M. smegmatis</i>	Oportunista
<i>M. neoaurum</i>	Oportunista
VI. No cromógenas de crecimiento rápido	
<i>M. fortuitum</i>	Cutánea y oportunista
<i>M. chelonae</i>	Cutánea
<i>M. peregrinum</i>	Cutánea
<i>M. abscessus</i>	Cutánea
<i>M. mocogenicum</i>	Cutánea
<i>M. immunogenum</i>	Neumonitis

En la tabla se muestran las diferentes especies de bacterias del género *Mycobacterium* que integran el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y la enfermedad que producen.

1.1.2. Micobacterium bovis

El patógeno *Micobacterium bovis* (*M. bovis*) es frecuentemente encontrado en el ganado vacuno y en otros animales de la familia de los mamíferos como alces, venados y búfalos, también sumándose especies de animales domésticos como lo son perros, gatos, puercos, aves y primates. Aunque se encuentra normalmente en animales, la micobacteria es capaz de infectar humanos causando la enfermedad de la tuberculosis que conlleva a presentar afectaciones pulmonares y linfáticas (estas siendo las más comunes) y en otras partes del cuerpo. Con la secuenciación del genoma de esta especie, y comparándola con la de *M. tuberculosis*, se encontró que la secuencia genómica es más pequeña, lo que sugiere que *M. bovis* evolucionó a partir de *M. tuberculosis*⁵. La enfermedad causada ya sea por *M. bovis* o *M. tuberculosis* es clínica y radiológicamente indistinguible la una de la otra ya que las dos presentan los mismos signos y síntomas en las personas afectadas. La implementación de diagnósticos en una etapa temprana de la infección mejoraría notablemente los resultados del tratamiento en los pacientes infectados⁶. Una de las principales formas de infección es el consumo de productos lácteos sin haber sido sometidos a pasteurización y la infección entre humanos a través de partículas en aerosol^{7,8}.

1.1.3. Mecanismos de transmisión y patogénesis de la tuberculosis

La infección primaria ocurre por la inhalación del patógeno en partículas de aerosol provenientes de una persona infectada. Cuando las defensas de la inmunidad innata del hospedador fallan en eliminar la bacteria, el bacilo de *M. tuberculosis* comienza su replicación en los macrófagos alveolares para después diseminarse a otros tejidos a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático⁹. El complemento C3b, factor surfactante A (SPA), inmunoglobulina G (IgG) y proteínas de unión a manosas (MBP) son los encargados de la opsonización de las micobacterias lo que les permite el ingreso a los macrófagos de manera asegurada y eficiente. La replicación primaria de estas ocurre en vías aéreas terminales (bronquiolos, alveolos y lesión primaria o tubérculo) del hospedador dentro de células fagocíticas formando caseificaciones llevando a cabo la multiplicación en las cavidades formadas. Los macrófagos son los encargados de diseminar a el bacilo a

otras áreas pulmonares, así como a las regiones linfáticas colindantes. En los pulmones, se lleva a cabo la producción de citocinas a cargo de las células T como factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (IFN γ), este último esencial para el control de la infección gracias a la activación de los macrófagos. Una vez que comienza la respuesta inmune celular, las bacterias disminuyen y se desarrollan granulomas. Numerosos componentes de la pared celular le confieren actividad inmunomoduladora a las micobacterias; glicolípido fenólico, manósidos de fosfatidil inositol, el lipoarabinomano (LAM) y las lipoproteínas por mencionar algunos. Estas moléculas son reconocidas por los receptores Toll-like (TLRs) y otros receptores de la inmunidad innata en células dendríticas y macrófagos, que llevan a cabo la activación de la respuesta inmune humoral como la celular¹⁰.

1.1.4. Diagnóstico clásico de la tuberculosis

Existen diferentes tipos de pruebas para la detección de la enfermedad de la tuberculosis en personas que pudieran llegar a presentar las sintomatologías. Todas las personas que presenten signos o síntomas deben de ser evaluadas para descartar o afirmar la presencia de la enfermedad, ya sea aun cuando presente los síntomas, pero la prueba diagnóstica utilizada haya arrojado un resultado negativo¹¹. En este último caso se debe de usar metodologías más específicas para el diagnóstico. Unas de las pruebas de primera línea son mediante la historia clínica del paciente, exámenes físicos, radiografías de tórax y pruebas de laboratorio. Se debe de sospechar de infección cuando se presentan los siguientes síntomas: pérdida de peso ideopática, inapetencia, diaforesis nocturnas, fiebre y fatiga. Se puede sospechar de infección por tuberculosis pulmonar cuando se presenta una tos que dura más de tres semanas, hemoptisis y dolores de pecho. Si la tuberculosis que infecta es extrapulmonar los síntomas dependerán del área afectada. Las pruebas clásicas comúnmente utilizadas son microscópicas para la detección de bacilos ácido alcohol resistentes mediante la tinción de Ziehl-Neelsen, también conocida como baciloscopia.

Esta prueba es sencilla y de bajo costo, pero presenta baja sensibilidad ya que se requieren al menos 5,000 bacilos por mililitro de esputo para que el análisis microscópico resulte positivo disminuyendo aún más la sensibilidad cuando la tuberculosis que infecta es extrapulmonar, cuando la infección es debida a micobacterias no tuberculosas o cuando existe una coinfección con VIH. La microscopia de fluorescencia ofrece más sensibilidad, pero como toda prueba que ofrece mayor especificidad conlleva un aumento en su costo. El cultivo aumenta la posibilidad de diagnóstico de un 30% a un 50% comparado con las técnicas de microscopia. El cultivo se realiza en un medio a base de huevo de gallina, verde de malaquita y de distintas sales, comúnmente conocido como Lowenstein-Jensen, este medio eleva la capacidad de observación en la morfología colonial. Otra metodología de cultivo es mediante el principio de turbidez del medio proporcional a el crecimiento de la bacteria, como ejemplo de estos medios de cultivo y uno de los más comúnmente utilizados es el caldo Middlebrook 7H9¹².

1.1.5. Diagnóstico molecular de la tuberculosis

La detección de un crecimiento mínimo en una etapa temprana combinada con el uso de pruebas basadas en ácidos nucleicos para detectar especies diferentes de micobacterias y sus marcadores de susceptibilidad a fármacos proporciona una oportunidad única para diagnósticos más rápidos. Sin embargo, el tiempo requerido para el crecimiento de las micobacterias y la especificidad de los medios necesarios para su desarrollo óptimo son considerados factores limitantes para el diagnóstico molecular. Se ha realizado la validación de ensayos para identificar de forma directa en muestras clínicas a *M. tuberculosis*, uno de ellos y el más comúnmente utilizado es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y aunque el gen 16S rR NA sea el frecuentemente utilizado como objetivo experimental, otros genes como los que codifican para la secuenciación de proteínas de 32kD y 65 kD¹³ (por mencionar algunos) así como secuencias de inserción, han arrojado alta especificidad al ser utilizados para la identificación de las diferentes especies de micobacterias¹⁴.

Tabla. I. Ejemplos de rendimiento de kits comerciales en la detección directa de *M. tuberculosis* por amplificación de ácidos nucleicos.

Método	Ácido nucleico	Nombre del ensayo	Fabricante	Sensibilidad (%)	
				frotis positivo	frotis negativo
PCR	16S rRNA gene	Cobas® Amplicor® MTB test	Roche	91.7 - 95.2	-
LCR	Antigen b gene	LCx®	Abbott	92.1-96.7	72
TMA	16S rRNA	Amplified MTD®	Gen- Probe	6.5 - 95.2/96.6	Extrapulmonar
Amplificación de replicasaQ β NASBA	23S rRNA	NucliSens QT	Organon Teknika Co.	91.1 - 95.5	-
SDA	IS6110	BD Probe Tec ET	Becton Dickinson	92.1 - 98.5	40.3 - 53.1
PCR tiempo real	16S rRNA gene	Cobas® TaqMan MTB	Roche	71.0 (93.0)	-

LCR= reacción en cadena de ligasa; NASBA= amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos; neg= negativo; PCR= reacción en cadena de la polimerasa; SDA= amplificación de desplazamiento strad; TMA= amplificación mediada por transcripción (tomada de Balasingham et al., 2009).

1.1.6. Métodos experimentales para el diagnóstico de la tuberculosis (Xpert, MGIT)

Como en toda metodología, se han hecho modificaciones a las técnicas buscando hacerlas más específicas y rápidas en el crecimiento de la bacteria, acortándose así el tiempo de diagnóstico. Una de estas mejoras ha sido un medio fabricado conocido como medio MGIT, este consiste en tubos con medio de cultivo peptona y Middlebrook 7H9, adicionando como suplemento ácido oleico, dextrosa, catalasa, estearato de polioxietileno y albumina bovina. Estos medios tienen en su base silicón con cloruro pentahidratado de tris4,7-difenil-1,10-fenantrolina rutenio, que al hacer reacción con el oxígeno no hay emisión de fluorescencia, pero a medida que va siendo utilizado por el microorganismo en crecimiento el compuesto emite fluorescencia al ser expuesto a radiación de un transluminador a una longitud de onda de 365 nanómetros¹⁵.

Un nuevo ensayo conocido como Xpert MTB/RIF ha destacado en las metodologías utilizadas para la detección del padecimiento en cuestión, este, detecta simultáneamente la infección por el complejo *M. tuberculosis*, y a su vez, si este presenta resistencia a la rifampicina, fármaco de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad^{16, 17}. Mientras que los métodos tradicionales de detección por medio de cultivos demoran alrededor de 2 a 6 semanas para tener resultados, sin tomar en consideración que las pruebas para farmacorresistencia adicionan un aproximado de 3 semanas a la espera diagnóstica, Xpert nos brinda un resultado positivo o negativo y si presenta resistencia a rifampicina, esto en menos de 2 horas mejorando así el régimen de tratamiento y el control de la infección. El principio de esta prueba consiste en la amplificación de ácidos nucleicos en una muestra de esputo recolectada de un paciente al cual se le sospecha infección por tuberculosis, la muestra se mezcla con un reactivo provisto con el kit del ensayo, esta mezcla se monta en cartuchos especiales compatibles con el sistema instrumental GeneXpert® en el cual se realiza la prueba una vez montada de manera automatizada¹⁸.

1.1.7. Epidemiología de *M. tuberculosis*

La tuberculosis es un padecimiento que reserva su lugar en las 10 principales causas de muerte a nivel mundial. El organismo encargado de monitorear la enfermedad de la tuberculosis en el mundo es la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cada año se da a la tarea de presentar un informe detallado del estado epidemiológico de la enfermedad. Este informe está elaborado con información proporcionada por las distintas instituciones de salud donde se hace presente el padecimiento. Estos reportes nos proporcionan un pie de partida para las acciones que se deben de tomar en materia de salud mundial, mejorar las tasas de curación, reducir la morbilidad, la mortalidad y la transmisión del padecimiento.

Tabla. II. Incidencia de tuberculosis en Baja California.

	1990	Mayor incidencia y año que se presentó	Actual (2015)
<i>México</i>	14,437	23,575 (1997)	20,561
<i>Baja California</i>	854	1,998 (2015)	1,988
<i>Morbilidad de tuberculosis *</i>			
	1990	Mayor morbilidad y año que se presentó	Actual (2015)
<i>México</i>	17	25.0 (1997)	17
<i>Baja California</i>	49.5	60.2 (1995)	57
<i>Defunciones por tuberculosis</i>			
	1990	Defunciones y año que se presentaron	Actual (2014)
<i>México</i>	6,197	6,197 (1990)	2,223
<i>Baja California</i>	206	285 (2013)	257
<i>Mortalidad por tuberculosis *</i>			
	1990	Mayor incidencia y año en que se presentó	Actual (2014)
<i>México</i>	7.4	7.4 (1990)	1.8
<i>Baja California</i>	11.9	11.9 (1990)	7.4
<i>Incidencia de tuberculosis pulmonar en Baja California</i>			
	1990	Mayor incidencia y año que se presentó	Actual (2015)
<i>México</i>	12,242		
<i>Baja California</i>	770	1,514 (2014)	1,654
	1990	Mayor morbilidad y año que se presentó	Actual (2015)
<i>México</i>	14.6	20.7 (1997)	13.6
<i>Baja California</i>	44.7	53.3 (2001)	45
<i>Defunciones por tuberculosis pulmonar</i>			
	1990	Defunciones y año que se presentaron	Actual (2014)
<i>México</i>	5,432	5,432 (1990)	1,733
<i>Mortalidad por tuberculosis pulmonar *</i>			
	1990	Mayor incidencia y año en que se presentó	Actual (2014)
<i>México</i>	6.5	6.5 (1990)	1.4
<i>Baja California</i>	9.7	9.7 (1990)	6.8

Se presenta la tabla de incidencia, morbilidad y defunciones de tuberculosis en Baja California en los periodos del 1990 al 2014 y 2015. *=Tasa calculada por cada 100,000 habitantes.

En el año 2015 se registró el mayor número de casos nuevos, estos provenientes del continente asiático habiéndose registrado el 61% a nivel mundial, secundándolo África con un 26%. La OMS considera con alta carga de morbilidad a 30 países, los cuales, fueron los que presentaron el 87% de los casos nuevos en el año 2015. De los considerados, seis de ellos son los encargados del 60% de las incidencias de tuberculosis; China, Nigeria, India, Pakistán, Indonesia y Sudáfrica¹⁹. En los últimos reportes del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), las cifras estadísticas marcan un descenso gracias al acceso a diagnósticos, tratamientos efectivos y programas de prevención. El primer informe sobre la enfermedad de la tuberculosis en nuestro país data del año 1990, el cual nos dio un punto de partida informativa de como este padecimiento afecta nuestro país. La siguiente tabla detalla la evolución de la enfermedad desde el año 1990 hasta el último reporte en el año 2015.

1.1.8. Genética M. tuberculosis

El complejo M. tuberculosis es considerado 99.9% similar genéticamente a las otras subespecies de micobacterias (*M. africanum* subtipo 1, *M. pinnipedii*, *M. microti*, *M. caprae*, y *M. bovis*) ya que comparten secuencias genómicas muy similares en la subunidad 16S de su ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) y comparten seis genes característicos (*katG*, *gyrB*, *gyrA*, *rpoB*, *hsp65* and *sodA*)²¹. Estos genes se encargan de codificar las siguientes funciones en micobacterias:

1.1.8.1. Gen katG

Este gen es el encargado de codificar la proteína catalasa-peroxidasa, perteneciente a la familia de las peroxidasa bacterianas, la pérdida de la producción de esta enzima conlleva a desarrollar resistencia a fármacos como la rifampicina^{22,23}.

1.1.8.2. Gen gyrA – gyrB

Pertenecientes a la familia de las topoisomerasas de tipo I y II, la DNA girasa sub unidad A y B actúan durante la replicación bacteriana para reducir la tensión del

ADN causada por el superenrollamiento cortando una sola sección de la cadena del ADN para el caso de la subunidad A y el corte de ambas secciones a cargo de la subunidad B. micobacterias con mutaciones en estos genes desarrollan resistencia a la familia de antibióticos sintéticos de las fluoroquinolonas^{24,25,26}.

1.1.8.3. Gen rpoB

Gen encargado de codificar la subunidad beta del ARN polimerasa en el proceso de transcripción utilizando el ADN como plantilla. Se han realizado varios estudios donde mutaciones en este gen influencia la generación de resistencia a la Rifampicina, medicamento mayormente utilizado para el tratamiento a afectaciones ocasionadas por *M. tuberculosis* y *M. leprae*^{27,28}.

1.1.8.4. Gen hsp65

Gen que codifica para la formación de proteínas de choque de calor de 65 kDa cuando se encuentran en un medio en el cual el entorno las puede someter a algún tipo de estrés. Estas proteínas son esenciales para la diferenciación de los diferentes tipos de micobacterias en el taxón^{29,30}.

1.1.8.5. Gen sodA

Locus que codifica la formación de la enzima superóxido dismutasa, esta, utilizada como mecanismo de defensa al ser secretada por el sistema SecA2 para mantener al fagosoma sin radicales libres confiriéndole resistencia^{31,32}. El genoma de *M. tuberculosis* ocupa el segundo lugar en cuanto a longitud sucediendo al de *E. coli*, secuencia conformada por 4,411,529 pares de bases (pb) con un contenido del 65% de G + C n³³.

1.1.9. Factores de virulencia

Un aspecto característico de *M. tuberculosis* que contribuye a su virulencia es su habilidad para desarrollarse en el interior de los macrófagos y monocitos. Existen

dos procesos por los cuales el bacilo ingresa a las células anteriormente mencionadas, a continuación, se mencionan:

Mediante el proceso habitual de fagocitosis mediado por la opsonización por C3b. Estimulando su propia fagocitosis a través de invasinas. Se sabe que un factor que contribuye a la supervivencia de *M. tuberculosis* en los macrófagos es su habilidad de inhibir la acidificación del fagosoma. Normalmente la ingestión de una bacteria por fagocitosis es seguida de la acidificación del fagosoma, mediada por enzimas degradadoras de ATP de la membrana fagosomal, ocasionando que se bombeen protones al interior de la célula, reduciendo así su pH. Dicha acidificación no solo inhibe el crecimiento bacteriano, también, es un paso importante en la fusión lisosoma-fagosoma y en la activación de los factores bactericidas liberados durante la fusión. *M. tuberculosis* contrarresta la acidificación produciendo amoniaco y de esta manera mantiene en condiciones óptimas el crecimiento dentro de su hospedero. Entre los factores de virulencia proteicos se encuentra la proteína Hsp α . Esta proteína es considerada como un importante elemento controlador de la latencia de *M. tuberculosis*, debido a que la sobreexpresión de la misma inhibe el crecimiento del microorganismo³⁴. Otros elementos importantes son Esat6/CF-10, proteínas de filtrado celular cuyos genes estructurales están contenidos en la región RD1, la cual está presente en todas las cepas virulentas de *M. tuberculosis* y *M. bovis*³⁵.

Por otra parte, la lipoproteína de 19 kDa induce la expresión y secreción de ciertos péptidos antimicrobianos a través de TLR's en células epiteliales de pulmón, los cuales son capaces de eliminar a la micobacteria. Sin embargo, cepas avirulentas no inducen la expresión de este tipo de péptido y es posible que la presencia de esta molécula esté ligada a factores de resistencia natural y pueda variar entre individuos debido a polimorfismos genéticos. La señalización de TLRs en forma prolongada por *M. tuberculosis* y la lipoproteína 19 kDa, inhibe ciertas respuestas del macrófago al IFN- γ , particularmente aquellas relacionadas a la expresión de MHC-II y la presentación de antígenos.

Esta inhibición posiblemente promueve la evasión del *M. tuberculosis* a la respuesta inmunitaria mediada por las células T, lo que implica la persistencia de la infección en la enfermedad³⁶. También se conocen factores de virulencia de naturaleza lipídica, entre ellos los glicolípidos, lipoglicanos y polisacáridos. Se ha descrito que estos compuestos confieren protección, lo cual está basado en hallazgos de que estas moléculas son potentes factores de virulencia que proveen a *M. tuberculosis* ventajas en diferentes ambientes. El lipoarabinomanano y los fosfatidilinositol manósidos, son los mayores contribuyentes a la evasión de *M. tuberculosis* a la respuesta inmune del hospedero debido a que ambas moléculas participan en la inhibición de la activación de los macrófagos infectados³⁷.

1.1.10. Fármacos para el tratamiento de la tuberculosis

En nuestro país se pueden hallar diversos fármacos comercializados con actividad antituberculosa. Los fármacos que se comercializan en nuestro país con indicación para el tratamiento de la tuberculosis son los siguientes:

- Isoniacida
- Rifampicina
- Pirazinamida
- Etambutol
- Estreptomina
- Otros agentes: otras rifamicinas, quinolonas, protionamida, ácido paraaminosalicílico y linezolid.

1.1.10.1. Isonianicida

La isoniacida posee una marcada actividad bactericida frente a los microorganismos en rápida división. Actúa específicamente sobre el complejo *M. tuberculosis* y algunas micobacterias no tuberculosas. Carece de actividad sobre otras bacterias, hongos y virus. La acción primaria de la isoniacida es la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos de la membrana de las micobacterias.

Penetra con facilidad en la célula y por ello actúa sobre los bacilos intracelulares. El pH del medio no altera la acción farmacoterapéutica de la isoniacida y por ello posee la capacidad de actuar sobre granulomas caseificantes y cavernas tuberculosas. La isoniacida posee una rápida absorción oral y aproximadamente a las 3 h consigue una concentración plasmática eficaz que se sitúa entre los 1 y 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Debido a su bajo peso molecular se distribuye rápidamente en los líquidos cerebroespinal, pleural y ascítico, así como en los órganos y tejidos. Cruza con facilidad la barrera placentaria y la concentración en la leche materna es parecida a la plasmática.

El metabolismo es principalmente hepático por acetilación y dependiendo de la capacidad de acetilación, determinada genéticamente, el tiempo de semivida puede variar entre 1 y 6 h. Ello no altera de forma significativa la efectividad de la isoniacida, pero puede aumentar las concentraciones plasmáticas y por tanto incrementar sus efectos tóxicos. Hasta el 95% de la dosis de isoniacida se elimina por orina en las primeras 24 h y una pequeña cantidad por heces. Los principales efectos adversos son hepáticos y en menor medida los que afectan al sistema nervioso. Los efectos hepáticos se pueden manifestar como una elevación de las enzimas hepáticas autolimitada en cualquier momento del tratamiento y principalmente durante los cuatro primeros meses (10% a 20% de los casos). La neuropatía periférica se relaciona con la dosis y afecta principalmente a pacientes con cierta predisposición (malnutrición, alcoholismo, diabetes, infección por el VIH, insuficiencia renal) (2%).

Para evitar este efecto, las presentaciones farmacológicas son, a menudo, en combinación con piridoxina (Vitamina B6). Las personas con una capacidad acetiladora lenta también presentan un mayor riesgo. El responsable de la hepatotoxicidad es el metabolito de la isoniacida. Más raramente puede causar reacciones hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia), reacciones de hipersensibilidad (hasta un 20% pueden presentar anticuerpos antinucleares a veces con manifestación cutánea³⁸).

1.1.10.2. Rifampicina

La rifampicina bloquea la proliferación de muchas bacterias gram-positivas y gram-negativas, además posee actividad bactericida para los microorganismos en rápida división, pero también sobre los que se encuentran en fases de división intermedia o lenta por lo que tiene capacidad esterilizadora. Su principal mecanismo de acción es sobre la enzima RNA polimerasa de las bacterias. Actúa sobre las bacterias intracelulares y extracelulares. Pequeñas mutaciones en los microorganismos sensibles pueden dar lugar a cepas resistentes con cierta facilidad. Es un componente esencial de toda pauta terapéutica de corta duración. La rifampicina presenta una rápida absorción por vía oral que se reduce considerablemente (hasta un 30%) si se administra junto con la comida. Se distribuye ampliamente en órganos y tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica.

La concentración en el líquido cefalorraquídeo alcanza hasta un 20% de la concentración plasmática, pudiendo aumentar en caso de inflamación meníngea. El metabolismo es principalmente hepático, mediante desacetilación, dando lugar a su metabolito activo. El tiempo de semivida tras administración oral repetida es de 2 a 3 h, la cual es superior en pacientes con disfunción hepática. Es un potente inductor enzimático del complejo P450 (1A2, 2C9, 2C19 y 3A4). La eliminación principal es por la bilis, y hasta un 30% se elimina por vía renal. Las reacciones cutáneas pruriginosas con o sin rash asociado se producen hasta en un 6%, son generalmente autolimitadas y pocas veces son reacciones graves de hipersensibilidad. Las reacciones gastrointestinales consisten en náuseas, anorexia y dolor abdominal que en raras ocasiones son severas. Puede causar elevaciones transitorias de la bilirrubina y en combinación con isoniacida la hepatotoxicidad es más frecuente. Típicamente causa una coloración anaranjada de los fluidos corporales (esputo, orina, lágrimas, etc.) que se debe advertir al paciente³⁸.

1.1.10.3. Pirazinamida

La pirazinamida es un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis. Actúa principalmente sobre los microorganismos de división lenta y en medio ácido y por tanto sobre los bacilos residentes en los macrófagos. El

mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque podría consistir en la inhibición de la síntesis del ácido micólico. Presenta una rápida absorción oral y amplia distribución por los órganos y tejidos, así como por el líquido cefalorraquídeo, donde alcanza concentraciones parecidas a las plasmáticas. El metabolismo es hepático, mediante los procesos de hidrólisis (produciendo un metabolito activo) e hidroxilación. El tiempo de semivida es de 9 a 10 horas, pudiendo ser superior en pacientes con insuficiencia renal. En las primeras 24 horas el 70% del medicamento se elimina por la orina, en forma de metabolitos o como principio activo inalterado. El principal efecto adverso de la pirazinamida es la hepatotoxicidad, que se relaciona con la dosis. Con el uso de dosis habituales (25 mg/kg) la frecuencia de hepatotoxicidad es inferior al 1%. Es también causa frecuente de poliartralgias e hiperuricemia asintomática, aunque en raras ocasiones requiere el ajuste de dosis o la suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos son las náuseas, anorexia o rash cutáneo³⁸.

1.1.10.4. Etambutol

El etambutol se considera un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis y es incluido en las fases iniciales de muchas pautas dado que suprime la proliferación de los bacilos resistentes a isoniazida. Las resistencias al etambutol se desarrollan con mucha lentitud. Su mecanismo de acción radica en la alteración de la biosíntesis de la pared celular de los bacilos. El etambutol presenta una rápida absorción por vía oral, presentando concentraciones terapéuticas en las primeras 2 a 4 horas de su administración. Un 75% del producto se elimina de forma inalterada por la orina en las primeras 24 horas. El tiempo de semivida es de unas 2 a 4 horas. El principal efecto adverso del etambutol es la neuritis óptica con una disminución de la agudeza visual o una reducida discriminación de los colores que puede afectar a uno o los dos ojos.

Se trata de un efecto relacionado con dosis diarias superiores a 15 mg/kg. Una pauta intermitente podría reducir la probabilidad de presentar este efecto. Los pacientes que inician una pauta con etambutol deben realizar un examen de agudeza visual y de discriminación de colores que se debe monitorizar mensualmente si el

tratamiento presenta una duración superior a dos meses, a altas dosis o en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal. Raramente el etambutol puede producir reacciones cutáneas. En los niños, durante los dos primeros meses se pueden administrar dosis de etambutol de 15 a 25 mg/kg al presentar niveles plasmáticos inferiores del fármaco³⁸.

1.1.10.5. Estreptomina

Fue el primer fármaco activo que se empleó para el tratamiento de la tuberculosis. La aparición de otros fármacos eficaces por vía oral y el tratamiento combinado permitieron reducir su utilización.

1.1.10.6. Rifamicinas

Son un grupo de antimicrobianos especialmente efectivos en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias y en todas ellas el principal mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de RNA en organismos procariontes. Habitualmente se consideran agentes antituberculosos en ciertas situaciones, especialmente por intolerancia a la rifampicina o en pacientes en tratamiento con antirretrovirales por su menor capacidad de presentar interacciones farmacológicas. La rifabutina presenta también una rápida absorción oral y se localiza preferentemente en órganos y tejidos debido a su elevada lipofilia. Su metabolismo es principalmente hepático y la eliminación tanto renal como por la bilis. El tiempo de semivida promedio es elevado, de 45 horas. La capacidad de inducción de enzimas hepáticas es muy inferior a la de rifampicina. La rifabutina puede ser causa de neutropenia severa sobre todo en dosis elevadas, con la pauta diaria y en pacientes infectados por el VIH. En combinación con antimicrobianos macrólidos u otros fármacos con capacidad para reducir la eliminación de rifabutina, ésta puede ser causa de uveítis. Al igual que con la rifampicina, la rifabutina se asocia a incrementos asintomáticos de las enzimas hepáticas. Puede ser causa también de efectos gastrointestinales, reacciones cutáneas, poliartralgias, pseudoictericia y síndrome pseudogripal. Causa también una coloración anaranjada de los fluidos corporales³⁸.

1.1.10.7. Otros agentes antituberculosos

Existen otros agentes con actividad frente a *M. tuberculosis*, cuyo uso se limita en combinación con otros agentes de primera línea y en sustitución de aquellos que no se han demostrado eficaces. Tienen una mayor toxicidad y su coste es muy superior al de los fármacos anteriormente descritos, y con excepción de las fluoroquinolonas, su actividad frente a *M. tuberculosis* es muy inferior a la de los fármacos de primera línea. Con el uso de estos fármacos pueden aparecer resistencias con facilidad y por tanto requieren un mayor control por parte de un especialista. Las quinolonas, sobre todo la moxifloxacina y la levofloxacina tienen actividad bactericida contra el *M. tuberculosis*. Las resistencias que aparecen a las quinolonas son de tipo cruzado y abarca toda la clase de estos antimicrobianos. Por ello se han utilizado sólo en combinación con otros agentes y en los esquemas terapéuticos en que no se pueda utilizar la pauta inicial estándar.

La protionamida, similar a la etionamida, es un fármaco bacteriostático que se ha usado principalmente en los casos en que otros fármacos han sido ineficaces o están contraindicados. Puede presentar resistencia cruzada con la isoniacida. La cicloserina es otro fármaco con actividad contra el *M. tuberculosis*, sobre todo en medio alcalino. No presenta resistencias cruzadas con los demás agentes antituberculosos y su uso se limita al tratamiento en combinación cuando los compuestos considerados de primera línea son ineficaces. El ácido paraaminosalicílico tiene una acción bacteriostática específica sobre el *M. tuberculosis*. La aparición de cepas muy resistentes a este fármaco y la incorporación de nuevos agentes eficaces en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar han reducido prácticamente su uso. La experiencia clínica con el linezolid es muy limitada, pero presenta una elevada actividad in vitro contra diversas micobacterias^{38.39}.

1.1.10.8. Estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado en México para el tratamiento de tuberculosis

El 26 de enero de 1995 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención

primaria a la salud. En el mismo año se llevó a cabo la evaluación anual conjunta del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis con participación del Gobierno de México y de la OPS/OMS⁴⁰. Como resultado, se recomendó la instrumentación de la Estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) para mejorar las tasas de curación, reducir la morbilidad, la mortalidad y la transmisión del padecimiento. La estrategia de TAES requiere la participación del personal de salud de las distintas instituciones del sector y de la sociedad, garantizar todos los insumos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de casos, laboratorios y un sistema de información. Como resultado se observa la eficacia del tratamiento con la curación de más del 90% de los enfermos y reducción del abandono de tratamiento a menos del 5%, en comparación con el promedio nacional. El 31 de octubre del año 2000 se publicó la Norma Oficial Mexicana, NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud⁴¹, en cuya elaboración participaron las distintas instituciones del sector salud con representación del IMSS, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEDEMAR así como del INER, INNSZ, Centro Médico Siglo XXI y "La Raza", Hospital General de México, INP, INPer, e instituciones académicas como la UNAM, IPN y la Asociación Mexicana de Infectología.

1.1.11. El Virus de Inmunodeficiencia Humana

Como agentes causales de enfermedad en humanos, es conocido que muchos tipos de infecciones provengan de origen animal, lo cual no excluye que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) haya sido transmitido a los humanos por zoonosis. La rápida emergencia de infecciones por VIH estimuló investigaciones que han ayudado a esclarecer los orígenes etiológicos de esta enfermedad y todas sus variantes, esto llevó al descubrimiento de que el VIH es un virus sumamente parecido a uno que ataca a primates, mejor conocido como virus de inmunodeficiencia de los simios (SIV), del que se conocen varias cepas que se transmiten por vía sexual, pero con la diferencia que este virus de los primates no causa inmunodeficiencia en los organismos que lo hospedan, salvo que salte de una especie a otra⁴². El virus de inmunodeficiencia humana forma parte del género *Lentivirinae*. Estos constituyen un grupo dentro de la familia *Retroviridae*.

Esta familia engloba un conjunto de virus con ácido ribonucleico (ARN) como material genético, poseen un mecanismo para integrar establemente su información genética dentro del genoma de la célula que infectan, lo cual llevan a cabo incorporado un conjunto de enzimas que les permite traducir su ARN genómico en ácido desoxirribonucleico de doble cadena, e incorporarlo al ADN celular⁴³. La información genética se organiza de forma igualitaria para toda la familia *Retroviridae*: tres genes denominados gag, pol y env, codifican las proteínas estructurales, enzimáticas y de la envoltura, respectivamente. Estos tres genes están flanqueados por dos secuencias iguales de varios cientos de nucleótidos, llamadas repeticiones largas terminales o LTRs. La familia anteriormente descrita se subdivide en tres géneros: *Oncovirinae*, *Lentivirinae* y *Spumavirinae*. Las dos primeras provocan varias enfermedades contagiosas en animales, desde tumores a enfermedades neuronales e inmunológicas.

El género *Oncovirinae* se comprende de cinco grupos, todos presentando propiedades que inducen la formación de tumoraciones. El género *Spumavirinae* es capaz de inducir vacuolas en las células que infectan dándoles un aspecto un tanto espumoso. Varias especies son atacadas por los lentivirus, cuya característica principal consiste en un período de incubación prolongado que desemboca en enfermedad después de varios años. El género *Lentivirinae* se caracteriza por producir infecciones de evolución lenta. Los ARN de cadena sencilla como material genético. Poseen dos copias diploides de ARN por partícula viral^{44,45}. Una característica distintiva es que codifican una transcriptasa reversa (TR), esta, es una enzima que sintetiza ácido desoxirribonucleico (ADN) utilizando como molde el ARN genómico⁴⁶. Otra característica de este género lentivirus es que han desarrollado una estrategia que les permite transportar su genoma en forma de ADN a través de la membrana nuclear de la célula huésped.

Esta característica es responsable de su capacidad única para replicar eficazmente en células que no se están dividiendo⁴⁷. Desde su ingreso en la célula hospedadora, la cadena simple de ácido ribonucleico (ARN) viral comienza su transformación en una doble cadena de ácido desoxirribonucleico por acción de la enzima transcriptasa inversa que forma parte del virus. Una enzima

llamada integrasa y otros cofactores del virus actúan para que el ADN del mismo se fusione con el de la célula hospedadora a través de la transcripción en el genoma de la célula que aloja al virus. De esta manera, la célula queda infectada por el virus. Después de este proceso, los lentivirus reaccionan de dos maneras posibles: puede ocurrir que el virus entre en fase de latencia mientras la célula infectada continúa sus funciones, o bien, que el virus comience a replicarse activamente y libere viriones capaces de infectar otras células.

1.1.12. Morfología del VIH

El virión del VIH consiste en una partícula esférica, de aproximadamente 100 nm de diámetro, constituida por tres capas concéntricas (**Figura 1**). La capa interna (nucleoide o core), constituida por la proteína de la cápside (p24), tiene forma de cono truncado y contiene dos copias del ARN genómico formando un complejo ribonucleoproteico con las enzimas y las proteínas de la nucleocápside. Ésta contiene dos copias del genoma viral que están recubiertas por la proteína p9, una molécula de ARN transferente que actúa como cebador en la iniciación de las síntesis del ADN viral, la retro-transcriptasa, la proteasa y la proteína p6. La capa intermedia está constituida por la proteína matriz (p17). La capa más externa está constituida por una membrana lipídica derivada de la célula infectada, donde se insertan espículas constituidas por las glicoproteínas de la membrana, gp120 y gp 41. En la membrana existe, además, una gran concentración de proteínas celulares íntimamente asociadas como la β -2-microglobulina y las cadenas α y β de los antígenos HLA y DR, en una concentración mayor que la de gp120. Esta riqueza de proteínas celulares en la membrana viral condiciona aspectos de la patogenia.

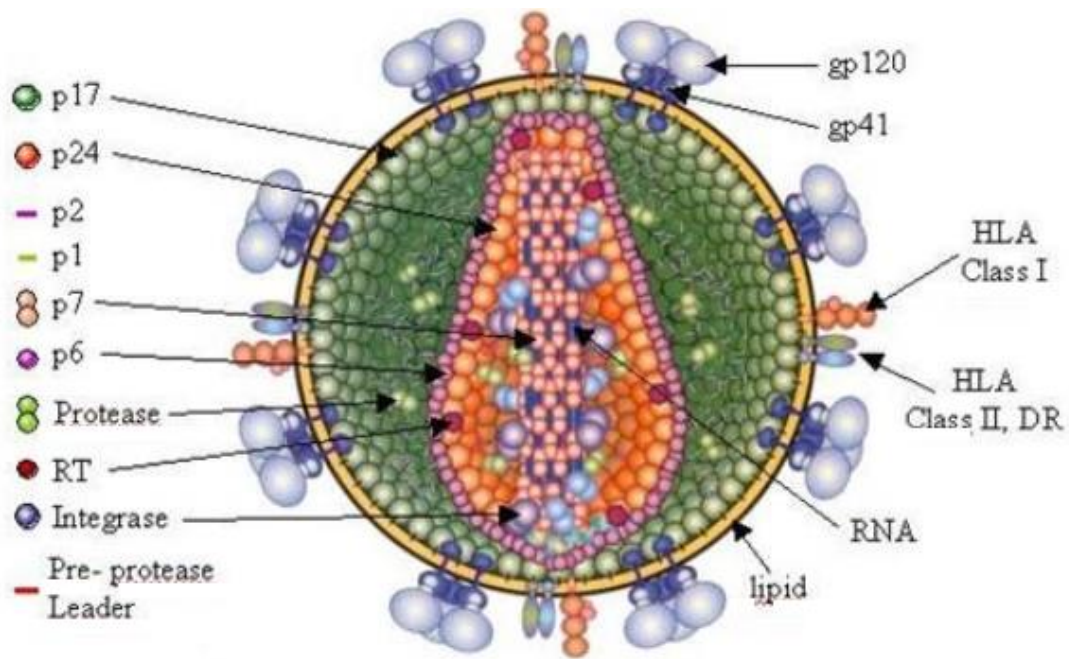


Figura 1. Estructura del VIH-1.

Tomada de: <http://epidemiologiamolecular.com/wp-content/uploads/2009/02/clip-image0022.jpg>

1.1.13. Subtipos del VIH

Existen dos variantes del VIH, VIH-1 y VIH-2. El primero de ellos corresponde al virus descubierto originalmente, que recibió los nombres de LAV y HTLV-III por parte de los dos equipos que estaban investigando el agente etiológico del sida durante la primera mitad de la década de 1980. El VIH-1 es más virulento e infeccioso que el VIH-2⁴⁸ y es el causante de la mayoría de infecciones por VIH en el mundo. El VIH-2 es menos infeccioso y por ello se encuentra confinado casi exclusivamente a los países de África occidental⁴⁹. Los genomas del VIH-1 y VIH-2 son muy similares. Ambos están compuestos por los tres genes básicos de la familia de los retrovirus. Se trata de los genes GAG, POL y ENV. Cada uno de estos genes codifican para proteínas que ayudan a la reproducción del virus. Las proteínas estructurales son codificadas por estos genes, y su secuencia cubre la mayor parte del genoma viral, quedando sólo una parte menor para el resto de los genes.

El gen GAG es traducido a una proteína precursora, la p55, que luego se asocia, durante la gemación por la que se liberan nuevas partículas víricas desde de la célula infectada, a dos copias del ARN viral, para el que presenta una región afín y a otras proteínas virales y celulares. Una proteasa, producto del gen POL, corta durante la maduración del virión la p55 en cuatro proteínas que se incorporan a sus lugares respectivos^{50,51}.

La proteína p24 forma la cápside y la proteína p17 constituye la matriz, situada bajo la envoltura, a la que estabiliza. Una parte de las proteínas se unen al complejo molecular que acompaña al ADN viral al interior del núcleo. En la superficie de la proteína existe una región cariofílica que es reconocida por la maquinaria molecular de importación nuclear. Este es el mecanismo que permite al VIH infectar células diferenciadas, no destinadas a dividirse, algo que no ocurre en ningún otro retrovirus⁵¹. Las proteínas p6 y p7 (o p9) forman la nucleocápside. La región de la p55 correspondiente al polipéptido p6 es responsable de la incorporación de la proteína accesoria VPR (producto de la traducción del gen VPR) al virión en formación y de la interacción con la membrana de la célula que hace posible la gemación. La p7 (p9) es responsable del reconocimiento y la incorporación del ARN al virión y además interviene en la transcripción inversa facilitándola⁵¹.

Dentro de la cápside, además de las dos copias idénticas del ARN viral hay ejemplares de tres enzimas necesarias para la multiplicación del virus: una transcriptasa inversa, una integrasa y una proteasa. Estas enzimas, así como una ARNasa se producen a partir de la proteína POL, después del corte de una proteína precursora mixta derivada de la cotraducción, una de cada 20 veces, de los genes GAG y POL. La propia proteasa vírica rompe la proteína anterior, con una eficiencia limitada, para obtener las proteínas GAG (p55) y Pol. Después la proteína precursora POL es cortada a su vez para formar las cuatro proteínas funcionales siguientes:

- La proteasa (p10). Se trata de una aspartil-proteasa cuya forma funcional es un dímero del que se conoce la estructura tridimensional. Actúa cortando las piezas de las proteínas GAG, POL y de la GAG-POL.

- La transcriptasa inversa (p50), cuya función es la síntesis del ADN de doble cadena del provirus usando como patrón la cadena singular del ARN viral, es una ADN-polimerasa que puede actuar como dependiente del ADN tanto como del ARN. Una vez formada la primera cadena de ADN, complementaria del ARN viral, la ARNasa lo separa de él, lo que permite a la transcriptasa inversa ejecutar la síntesis de la segunda cadena de ADN tomando como molde la primera que se formó. Así pues, para la síntesis de la primera cadena, la actividad de la transcriptasa inversa es ARN-dependiente, pero para la de la segunda es ADN-dependiente. También existen múltiples fármacos contra la actividad de la transcriptasa inversa.
- La ARNasa (p15) que, como se ha dicho, separa las cadenas de ARN de las del ADN durante la transcripción inversa.
- La integrasa (p31) realiza la inserción del ADN pro viral en el genoma de la célula huésped. No se requiere ATP para su actividad y debe cumplir sucesivamente tres funciones:
 - Con una actividad exonucleasa corta dos nucleótidos del extremo 3' de cada una de las dos cadenas del ADN pro viral.
 - Con una actividad endonucleasa (de doble cadena) corta el ADN del huésped en el punto de integración. No hay un lugar fijo en el genoma para que esto se realice, sino que ocurre en cualquier región muy accesible de la cromatina, lo que se supone que favorece la expresión del provirus, al coincidir esas regiones del genoma con las más transcritas.
 - Por último, con una actividad ligasa el ADN pro viral es soldado, mediante sólo un enlace covalente en cada extremo, en el ADN celular⁵⁰.

Como patógenos intracelulares, la naturaleza de este tipo de virus necesita usar las células del hospedero para su replicación. Una de las principales vías de entrada hacia estas células son los correceptores de quimosinas, proteínas de

pequeño tamaño con una potente actividad proinflamatoria. Estas moléculas juegan un papel clave en la regulación del tráfico leucocitario, actuando como quimioatrayentes de células con actividad inflamatoria. Se ha puesto de manifiesto que los receptores de quimiosinas juegan un papel importante en el proceso de infección del VIH-1. CCR5, CXCR4 y CD4 funcionan como puertos de anclaje y de entrada para el virus a la célula hospedadora^{51,52,53}. La densidad del correceptor CCR5 en las células determinará la susceptibilidad contra la infección⁵³.

Después de que gp120 se ha unido a CD4, un cambio conformacional de la envoltura de glicoproteínas es inducido, lo que expone a los previamente inaccesibles correceptores CCR5 y CXCR4 permitiendo así el anclaje. Una vez unidos ocurre otro gran cambio conformacional en la envoltura compleja, donde se descubre un complejo amino terminal y hay una fusión entre este y las 3 glicoproteínas 41 para después incrustarse en la membrana celular del hospedador para formar un paquete de 6 hélices y juntar lo más posible la membrana del virus con la del hospedador permitiendo así la entrada del virus a la célula^{51,52}. La fase aguda de la infección por VIH, o el periodo de ventana se presenta dentro de los primeros días de que el virus ha entrado al huésped. Durante esta fase, el anfitrión todavía tiene que desarrollar una respuesta inmune, en ese tiempo de ventana es donde el virus aprovecha para su rápida replicación y el número de RNA viral puede ascender a varios millones de copias por mililitro de plasma por lo que puede ser detectado fácilmente en inmunoensayos, recortando el periodo de ventana que solía ser de 20 a 30 días, ahora de 10 a 15 días⁵⁴.

De acuerdo con investigaciones realizadas por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas (Onusida), para finales del año 2011 el número de personas viviendo con VIH ascendió a 34 millones de personas en el mundo, con una prevalencia global del 0.8% en la población de 15 a 49 años de edad. Durante el mismo año hubo 1.7 millones de fallecimientos por VIH, mientras que 2.5 millones de personas contrajeron la infección por este virus en ese mismo año⁵⁵.

1.1.13.1. Ciclo de Vida del VIH

El ciclo de replicación de los lentivirus se divide en dos fases: fase temprana y fase tardía. La fase temprana comienza con la unión del virus a la célula y continúa con la retrotranscripción del genoma viral y formación del provirus integrado en el genoma celular. La fase tardía comienza después de un período de latencia con la transcripción del ARN viral a partir del ADN proviral y finaliza con la liberación de los viriones al exterior de la célula. El ciclo biológico del VIH se inicia con su entrada en la célula diana mediante la interacción entre la gp120 con un receptor y un correceptor celulares. El receptor es la molécula CD4, localizada en la superficie de los linfocitos T colaboradores y en células de la estirpe monocito-macrófago, lo que determina el tropismo viral por estos tipos celulares^{54,55}. Además se requiere la interacción del VIH con algún receptor de quimiocinas: CXCR4, que es el receptor de la quimoquina SDF-1, y el CCR5 o receptor fusina que es el receptor de las quimoquinas RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β ^{56,57}.

Se han descrito también variantes virales capaces de unirse a CCR2, CCR3 o capaces de entrar en la célula a través de múltiples correceptores⁵⁸. La unión del VIH se inicia mediante la interacción específica de la glicoproteína Gp120 de la envuelta viral y el dominio amino-terminal del receptor CD4⁵⁹, provocando cambios conformacionales en la envuelta viral que permitirían la exposición del dominio de interacción de la gp120 con los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4. La interacción con estos correceptores provocaría nuevos cambios conformacionales que expondrían el dominio N-terminal de la gp41, conduciendo a la fusión de membranas e internalización de la nucleocápside viral. Después de la fusión, la nucleocápside del virus se libera al citoplasma y se inicia el proceso de transcripción inversa de una de las hebras de ARN viral por la enzima retro-transcriptasa (RT) transportada por el propio virión⁶⁰. Durante este proceso, la enzima RT se une al ARN viral y a una molécula de ARN de transferencia (ARNt) específico del aminoácido Lisina, que se une a una secuencia complementaria en el ARN viral y es usado como cebador por la RT.

Primero se sintetiza una hebra de ADN de polaridad negativa y después la hebra positiva, para formar la molécula de ADN lineal de doble cadena, debido a la actividad ADN polimerasa y RNAasa de la RT, genera una doble hebra de DNA duplicando los LTR, que se sitúan en ambos extremos del genoma viral. Este ADN es transportado al interior del núcleo de la célula, mediante un proceso activo que depende de la presencia de señales de localización celular en algunas proteínas virales que forman parte del complejo de pre integración. Una vez en el núcleo el ADN lineal se integra de forma estable en el genoma de la célula huésped mediante la integrasa viral, y se forma el provirus. El provirus integrado en el genoma de la célula diana puede permanecer latente durante largos periodos de tiempo, puede replicarse de forma controlada, o bien experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. La replicación del VIH se inicia con la síntesis del ARN mensajero a partir del ADN proviral integrado.

La iniciación de la transcripción del provirus, depende de factores celulares y virales que interaccionan con las secuencias reguladoras localizadas en la región U3 de la LTR⁶¹. Estos elementos celulares se unen al promotor viral y aumentan la expresión genética del VIH-1 en respuesta a la estimulación celular por diferentes mecanismos, como citoquinas exógenas, y permiten la formación y activación del complejo transcripcional primario con la ARN polimerasa II celular. El ARN se sintetiza en forma de un único transcrito en el núcleo, y es transportado al citoplasma y procesado en transcritos de distintos tamaños, que utilizando la maquinaria celular dan lugar a la formación de las proteínas virales en un proceso en el que es necesaria la acción de la proteína viral Rev⁶². Posteriormente se produce la maduración del virión con ayuda de la proteasa viral. Estas partículas maduras son capaces de infectar nuevos linfocitos T CD4+. La mayor parte del virus ($\geq 99\%$) que se detecta en el plasma en cualquier momento de la infección procede de células T CD4+ activadas, infectadas recientemente⁶³. La vida media de estas células productivamente infectadas es muy corta (1 a 2 días) y se estima que cada día se destruyen entre 10^7 y 10^8 de estas células⁶⁴.

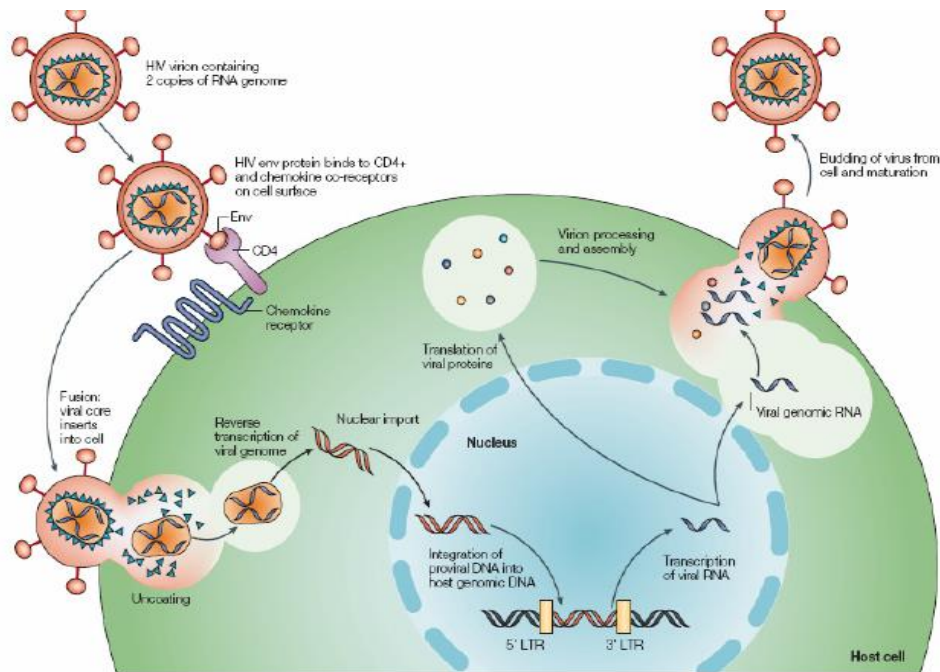


Figura 2. Ciclo replicativo del VIH (Tomada de Rambaut et al., 2004).

1.1.14. Patogenia de la infección por VIH

El curso clínico de la infección por el VIH incluye por lo general tres fases: a) infección primaria, b) fase asintomática, y c) la enfermedad de sida propiamente dicha. Durante la infección primaria, la alta replicación viral inicial conduce a una rápida diseminación del virus en órganos linfoides y otros tejidos del paciente infectado⁶⁵, en donde aparece un síndrome similar a una mononucleosis aproximadamente de 3 a 6 semanas después de la infección⁶⁶. Entre 2 ó 3 semanas post-infección y asociado con el desarrollo de una fuerte respuesta celular T citotóxica, que precede a la aparición de anticuerpos específicos⁶⁷, se produce una drástica caída en los niveles de ARN vírico en plasma y un restablecimiento del número de células T CD4+⁶⁸. Este nivel basal de replicación viral varía de un individuo a otro constituyendo un importante marcador virológico de progresión de la enfermedad^{69,70}. Después de la primoinfección, se inicia la fase clínicamente asintomática, de duración variable, entre la infección primaria y el desarrollo del SIDA. Durante el período asintomático de la infección, la replicación del virus es continua^{71,72}, pero el individuo mantiene una fuerte respuesta inmune frente al virus, estableciéndose un estado de equilibrio, en el cual la producción y eliminación del virus alcanza valores semejantes⁷³.

Como resultado, los niveles de ARN vírico en plasma permanecen estables⁷⁴. Pero el número de células T CD4⁺ disminuye lentamente con una tasa media estimada de 25-60 células/ μ l/año⁷⁵ y el virus invariablemente escapa al control inmune. La última etapa de la enfermedad, en ausencia de tratamiento antirretroviral, se caracteriza por un aumento de la replicación del VIH-1 y coincide clínicamente con una marcada disminución en el número de células T CD4⁺ (< 300 células/ μ l)^{76,77} y una profunda alteración del estado general del paciente, caracterizada por la aparición de infecciones oportunistas graves, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas (Fig. 3).

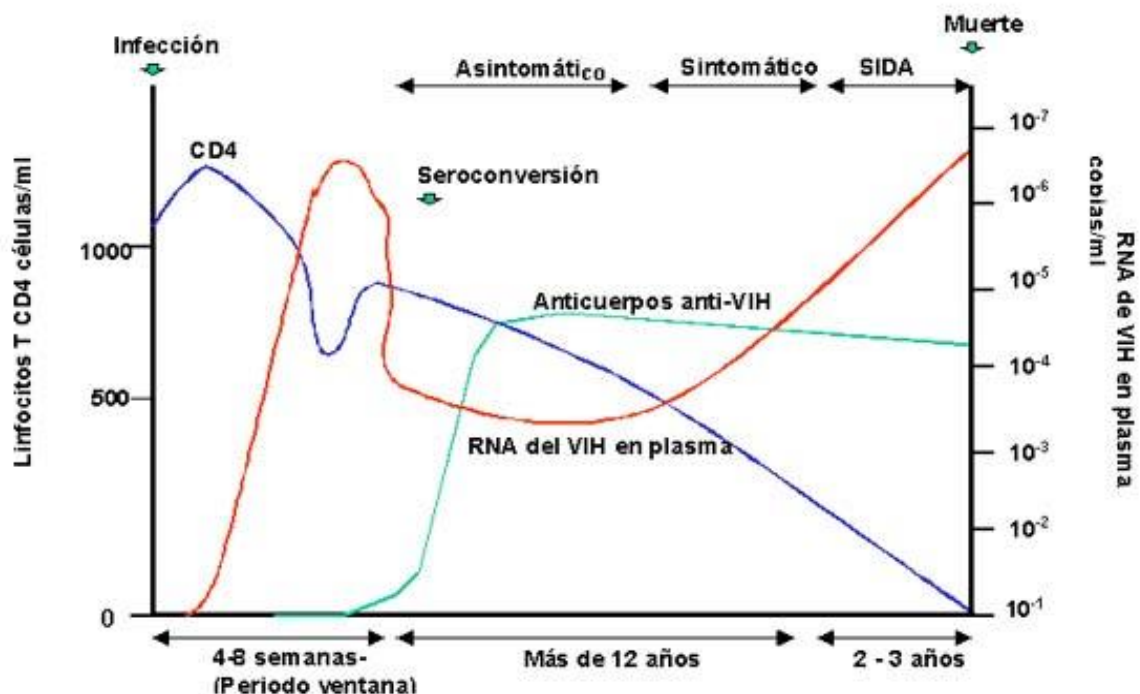


Figura 3. Representación esquemática del curso de la infección por VIH-1 en adultos.

Tomada de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/sida-vih.html>

1.1.15. Epidemiología del VIH

La prevalencia a nivel mundial de VIH para el año 2012 era del 0.8% según la Organización de las Naciones Unidas y SIDA (ONUSIDA) en ese año hubo un aumento en el total de personas viviendo con infección por VIH en comparación con años anteriores, esto se justifica probablemente por el incremento al acceso a terapia

antirretroviral, para entonces eran alrededor de 35.3 millones de personas infectadas, de los cuales 32.1 millones corresponden a población adulta y aproximadamente 3.3 millones menores de 15 años de edad. Sin embargo, el número de nuevas infecciones y muertes por SIDA disminuyó en comparación de años anteriores, a 2.3 y 1.6 millones respectivamente. La epidemia se encuentra en mayor índice en el África Subsahariana, siendo esta la zona más afectada con 4.7% de prevalencia y concentrando a alrededor de 25 millones de personas viviendo con VIH. Con fines epidemiológicos la ONUSIDA considera al continente americano en grupos: Norte América, el Caribe y Latinoamérica. En la región de norteamericana la epidemia se ha mantenido estable con una prevalencia del 0.5%, para 2012 se reportaban una media de 1.2 millones de personas viviendo con infección por VIH, casi en su totalidad en los Estados Unidos.

En el Caribe la prevalencia de VIH es un poco mayor de 1.0% y es la única región, además de África Subsahariana, en la que el número de mujeres adultas infectadas supera al de hombres, en 2010 se estimaba que el 53% de las personas adultas viviendo con VIH pertenecían al sexo femenino. En esta área de las Américas se estima que un total de 250,000 personas viven con VIH. En la región de América Latina la prevalencia es del 0.4% y se considera que la epidemia se ha mantenido concentrada a grupos poblacionales de riesgo y estable, para 2012 se reportó que alrededor de 1.5 millones de personas viviendo con VIH, Brasil es el país más afectado en esta área del continente con aproximadamente un tercio del total de casos en América central y Sudamérica. En el caso de México, con una prevalencia relativamente baja del 0.3% ocupa el tercer lugar en el continente americano en cuanto a los casos registrados de SIDA, después de Estados Unidos y Brasil.

El primer caso en el país fue diagnosticado en 1983, y desde entonces hasta el primer trimestre de 2014 se contaban más de 170,000 casos notificados de SIDA, alrededor de 65,000 personas viviendo con SIDA y aproximadamente 50,000 personas viviendo con VIH. De los casos acumulados de SIDA el 82.1 % de los casos corresponden a hombres y el 17.9% a mujeres. En México la epidemia continúa siendo concentrada en hombres que tienen sexo con hombres, personas que usan drogas inyectables, hombres trabajadores sexuales y en menor medida en mujeres

trabajadoras sexuales y personas privadas de la libertad. A nivel nacional Baja California se encuentra en el lugar número 8 en casos notificados de VIH, por debajo del estado de Veracruz, el Estado de México, el Distrito Federal, Chiapas, Jalisco, Guerrero y Puebla. En este estado se han reportado aproximadamente 1,400 casos de VIH desde el primer caso diagnosticado en el país, 4.3% de casos con respecto al total nacional. De los cuales el 81% corresponde a personas del género masculino y el 19% a población femenina.

1.1.16. Transmisión de la farmacoresistencia en el VIH

La transmisión de cepas resistentes a una o más clases de fármacos antirretrovirales es conocida como farmacoresistencia transmitida o resistencia primaria, y frecuentemente es el resultado de un mal control de la medicación del paciente VIH positivo (abandono o mal manejo de TARV) y una fallida campaña de prevención de nuevas infecciones. La OMS clasifica la resistencia transmitida a las clases farmacológicas como baja (<5%), intermedia (5-15%) y alta (>15%), obtenida de un número definido de sujetos con no más de tres años de haber contraído VIH y que no presenten antecedentes de haber recibido tratamiento antirretrovírico.

1.1.17. Coinfección de VIH y tuberculosis

Existen varios factores que influyen en el aumento de los casos de tuberculosis, uno de ellos y considerándose de alta importancia es la epidemia por VIH. Es difícil distinguir los síntomas en pacientes infectados por VIH por lo que la infección por tuberculosis pasa desapercibida, esto, a causa de que el elevado número de infecciones oportunistas presentan la misma sintomatología que el padecimiento tuberculoso. Esta enfermedad fue impulsada por personas que padecían inmunosupresión a causa de la infección por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) haciendo de este padecimiento una infección prevalente en pacientes infectados por VIH/SIDA.

Se estima que un 46% de las personas con VIH, habitantes de países en subdesarrollo, presentan una coinfección con tuberculosis y un 13% de infectados con VIH mueren a causa de tuberculosis diseminada⁷⁸. En el año 2015, se estimó a nivel mundial que de los 10.4 millones de personas con tuberculosis activa, el 11% (1.2 millones) eran seropositivos, presentándose alrededor de 390,000 defunciones de pacientes que presentaban la condición mencionada⁷⁹.

Solo en México, en el año anteriormente mencionado, se notificaron un total de 22,294 casos de tuberculosis ante la OMS, de los cuales se reportó el 89% seropositivos para VIH⁸⁰. El impacto de la coinfección TB/VIH bidireccional, ya que la infección por tuberculosis produce el aumento de la carga viral, acelera la progresión de la infección por VIH a SIDA, y con ello a la muerte. La infección por VIH, al conducir a la declinación de linfocitos TCD4, que son los linfocitos que mantienen la respuesta inmune celular, afecta la presentación clínica y evolución de la tuberculosis, ya que presenta la progresión a enfermedad de personas infectadas con TB, aumenta el riesgo de progresión de infección por TB a enfermedad es de 5% en personas sin VIH en los primeros 2 años y luego <5% el resto de la vida, en las personas con VIH ese riesgo es de 3 a 13% por año, aumentando a > 30% para el resto de la vida, esto permite aumentar la tasa de recurrencia por TB, al presentarse más casos de TB/VIH aumenta el riesgo de transmisión de TB en la comunidad y esto produce un aumento en la mortalidad e incrementa la demanda al sistema de salud, esto favorece el desarrollo de formas de TB extrapulmonar.

La OPS/OMS ha priorizado los países con coinfección TB/VIH de la región tomando en cuenta criterios como población, prevalencia de infección de VIH en TB, incidencia de TB y coeficiente. Los doce países prioritarios en TB/VIH son: Barbados, Haití, Guyana, Suriname, Belice, Bahamas, Brasil, Guatemala, Jamaica, Panamá, República Dominicana y Honduras, considero que el Estado de Baja California, presenta una prevalencia superior que la mayoría de estos países.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas de más amplia distribución mundial, que hoy en día sigue afectando a miles de personas y constituye una de las primeras causas de muerte de pacientes con VIH. Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que la tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo y alrededor de un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. En 2015, 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.8 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0.4 millones de personas con VIH). En México se diagnostican alrededor de 20 mil casos nuevos y cercas de 3000 defunciones cada año. Baja California registra una elevada incidencia de tuberculosis, siendo el Estado que ocupa el primer lugar a nivel nacional de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en todas las formas, los casos registrados durante 2015 (últimos años con información consolidada), obtenidos del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica de casos de Tuberculosis, en el estado han sido 1,564 nuevos casos anuales, representando una tasa de 58.5 casos por cada 100,000 habitantes de tuberculosis en todas las formas, con una media nacional de 16.8. La relación entre la tuberculosis (TB) y la coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido poco estudiada en nuestro estado. Con la realización de este proyecto se pretende obtener datos epidemiológicos de los pacientes coinfectados TB/VIH durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2017 en el albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California, con el fin de colaborar en el uso adecuado y racional de los cambio de esquemas terapéuticos, además de difundir información que pueda ser de utilidad para la Secretaría de Salud en futuras revisiones a los esquemas de tratamiento aplicados en nuestra región, finalmente buscando beneficiar directamente a pacientes bajo tratamiento o que necesitan iniciarlo.

1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se diagnostican alrededor de 20 mil casos nuevos y cercas de 3000 defunciones cada año. Baja California registra una elevada incidencia de tuberculosis, siendo el estado que ocupa el primer lugar a nivel nacional de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en todas las formas, los casos registrados durante 2015 (últimos años con información consolidada), obtenidos del Sistema Único de

Información para la Vigilancia Epidemiológica de casos de Tuberculosis, en el estado han sido 1,564 nuevos casos anuales, representando una tasa de 58.5 casos por cada 100,000 habitantes de tuberculosis en todas las formas, con una media nacional de 16.8. La relación entre la tuberculosis (TB) y la coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido poco estudiada en nuestro estado. El VIH ha afectado a un gran número de personas a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo como México, el incremento de la infección por este virus en nuestra población y el inevitable deterioro del sistema inmune en el organismo de los pacientes infectados han permitido la aparición de enfermedades oportunistas y, en el caso de la tuberculosis, la reemergencia de esta patología. El impacto negativo del efecto combinado de ambas enfermedades es devastador para los pacientes, ya que en personas infectadas con *M. tuberculosis*, la tasa anual de progresión a TB activa es de 2 por 1,000 personas, sin embargo, en individuos doblemente afectados con *M. tuberculosis* y VIH, la tasa anual de progresión a TB activa es de 80 por 1,000 personas, un aumento en el riesgo de 40 veces, se ha estimado que existen 5.1 millones de personas presentan esta coinfección. En vista de la rápida progresión de TB en la coinfección TB-VIH, es de suma importancia conocer la frecuencia de esta coinfección en nuestra población, ya que en la ciudad de Tijuana Baja California no se tienen datos estadísticos de la prevalencia de la coinfección de tuberculosis en pacientes diagnosticados VIH (+). En México son muy pocos las investigaciones que se han realizado para establecer e identificar la prevalencia de este tipo de coinfecciones, es por eso por lo que surge la pregunta: cuál es la prevalencia de la coinfección de tuberculosis en pacientes diagnosticados VIH (+) en una población de Tijuana Baja California.

1.4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de la coinfección TB/VIH en el albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California, durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2017?

1.5. HIPÓTESIS

La prevalencia de la coinfección TB/VIH en el albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California, durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2017 será mayor a lo reportado a nivel nacional 8.2%.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. Objetivo General:

Determinar la prevalencia de la coinfección de tuberculosis en pacientes diagnosticados VIH (+) en una población de Tijuana Baja California.

1.6.2. Objetivos Específicos:

- 1.- Determinar la distribución muestral en base a las variables sociodemográficas en el albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California.
- 2.- Determinar la cantidad de pacientes que indicaron haber sido sometidos a terapia con antifímicos.
- 3.- Realizar un análisis de los resultados de las pruebas diagnósticas utilizadas para la detección de la infección con tuberculosis.
- 4.- Determinar la frecuencia de pacientes con tuberculosis con respecto a las variables sociodemográficas.
- 5.- Realizar un análisis respecto a pacientes positivos para coinfección TB/VIH que presentaron recaídas múltiples y determinar la asociación del evento presentado.
- 6.- Realizar una distribución por padecimiento, abordando otras coinfecciones presentadas en pacientes positivos para VIH/TB durante el estudio.
- 7.- Indicar la frecuencia de decesos que se asocien a la coinfección VIH/TB durante el ejercicio investigativo.

CAPITULO II

2.1. METODOLOGÍA

2.1.1 Población

Nuestra población de estudio será referida por los médicos que colaboran en el albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California, durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2017. Se obtuvieron 513 muestras de expectoración provenientes de personas VIH positivas que cumplieron con los siguientes criterios.

- **Criterios de inclusión:**

Pacientes diagnosticados como VIH positivos de ambos sexos, mayores de 17 años de edad, que den por escrito el consentimiento informado y que autoricen realizar el diagnóstico de tuberculosis pulmonar durante su estancia en el albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California.

- **Criterios de exclusión:**

Pacientes menores de edad y se excluirán a pacientes que se negaron a firmar la carta de consentimiento informado.

- **Criterios de eliminación:**

Pacientes VIH positivos que no se les haya podido realizar la toma de expectoración para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

2.1.2 Diseño del estudio

El estudio fue descriptivo transversal observacional, con un diseño experimental con abordaje cuantitativo. Es descriptivo por que se propone medir y describir los fenómenos de la edad, sexo y diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes con VIH. El presente diseño es experimental con tratamiento o intervención, preprueba y post-prueba, ya que utiliza a las personas que padecen de VIH con la aplicación de los instrumentos, como medida de la variable de la aplicación del tratamiento, previa y posterior al diagnóstico de tuberculosis pulmonar. El tamaño de la muestra fue calculado considerando un total en Tijuana Baja California de 3.15×10^6 personas. Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró un nivel de confianza de 95% ($z=1.96$) y un $\alpha=0.05$, lo que nos revela una muestra de 385 participantes.

2.1.3 Área geográfica del Albergue Las Memorias A. C.

Se realiza un análisis para identificar el área geográfica de donde se obtuvieron las 513 muestras de los pacientes incluidos en el proyecto. El análisis y la ubicación geográfica se realizará por medio del programa goglee maps de forma satelital.

2.1.4 Variables

Las variables analizadas en la investigación, se definen a continuación (**Tabla IV**) y se obtuvieron mediante el cuestionario aplicado a los participantes, la revisión de expedientes electrónicos SALVAR y el análisis de los datos obtenidos a partir del trabajo experimental, amplificación y secuenciación de las muestras recolectadas.

Tabla IV. Operacionalización de las Variables

Nombre de variable	Tipo de variable	Definición	Unidad de medición	
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos al inicio del ensayo.	Años	
Género	Dicotómica	Genero biológico que pertenezca.	Femenino	Masculino
Metodología diagnóstica	Dicotómica	Método utilizado para el diagnóstico de TB.	BAAR	Cultivo-BAAR
Resultado BAAR	Cualitativa ordinal	Resultado arrojado de la metodología diagnóstica.	Sí (+, ++, +++)	No
Coinfección	Cualitativa nominal	Si paciente presenta otra infección ajena a VIH.	Nombre de la infección que presenta	
Recaídas múltiples	Cualitativa discreta	Paciente presento recaída a infección por TB.	Sí	No
Terapia antifimica	Cualitativa discreta	Paciente ha estado bajo tratamiento con aintifimicos.	Sí	No
Finado	Dicotómica	Paciente ha fallecido durante el estudio.	Sí	No
Coinfección VIH-TB	Dicotómica	Paciente es positivo en prueba diagnóstica BAAR	Sí	No

Variables utilizadas en el proyecto de investigación.

2.1.5 Toma de muestra sanguínea

La toma de muestra sanguínea se realizó en un lugar perfectamente iluminado, privado y sin tránsito de personas para evitarle estrés a los pacientes. Se localizó una vena adecuada en alguno de los brazos y se desinfectó el área con un algodón humedecido con alcohol al 70%, se colocó el torniquete y posteriormente se realizó la punción con uso de agujas de toma múltiple con broche de seguridad BD vacutainer. Se recolectaron 8 ml de sangre total en tubos con anticoagulante EDTA de al completar el volumen requerido de muestra se retiró la aguja y se colocó una torunda con alcohol sobre el sitio de punción ejerciendo presión para detener la hemorragia. Las muestras se identificaron con un número clave consecutivo, iniciales del paciente y fecha. Un criterio para rechazo de muestras fue la presencia de hemolisis. Para asegurar su viabilidad las muestras fueron transportadas y almacenadas hasta su proceso en hieleras a 4°C.

2.1.6 Toma de muestra de expectoración

La toma de muestra se realiza durante tres días consecutivos, una cada día. En caso de no ser posible se recogerán las tres muestras en momentos diferentes del mismo día. La muestra se recogerá en la primera hora de la mañana, al levantarse y en ayunas, en un frasco de plástico de boca ancha que le entregaran al paciente el personal científico. Para tomar la muestra ubíquese en un lugar ventilado y con luz natural (luz del sol), tenga a mano el frasco que le entregaron en el laboratorio para recoger la muestra de esputo o flema, y destápelo. Tome aire profundamente llenando los pulmones tanto como le sea posible. Retenga el aire por un momento y luego expúlselo con fuerza en un esfuerzo de tos desde los pulmones y arroje la muestra depositándola en el frasco. Repita este paso agregando la muestra al mismo frasco dos veces más. La muestra se mantendrá a temperatura ambiente y llévela de inmediato al laboratorio.

2.1.7 Transporte de muestra

Las formas y procedimientos de embalaje, transporte y disposición final del material utilizado (muestras y desechos) en los procesos del análisis del estudio se

elaboró tomando como referencia los siguientes documentos y normas oficiales mexicanas.

1. Organización Mundial de la Salud. Guía para el transporte seguro de sustancias infecciosas y especímenes diagnósticos de la OMS-División para la Vigilancia y el Control de Enfermedades Emergentes y otras Enfermedades Transmisibles, Ginebra, 1997.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCT2/1995, Especificaciones especiales y adicionales para los envases y embalajes de las sustancias peligrosas de la división 6.2 agentes infecciosos.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SCT/2000, Características de las etiquetas de envases y embalajes destinadas al transporte de sustancias, materiales y residuos peligrosos.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

2.1.8 Detección de infección por VIH

A todo paciente se les realizó el tamizaje para VIH (previa consejería y consentimiento informado del paciente), el diagnóstico de infección por VIH se basa en las pruebas que detectan anticuerpos contra VIH, por el método ELISA y posterior prueba confirmatoria western blot (WB). Se consideró persona infectada con VIH cuando presentan dos resultados de tamizaje, si se trata de ELISA en 2 tomas diferentes y en una prueba confirmatoria WB.

2.1.9 Descontaminación Petroff

En primera instancia se revisó que los frascos o contenedores con las muestras biológicas se encontraran debidamente rotulados con el nombre del paciente, apellido paterno y materno. Posterior a esto se corroboró, en el caso de la muestra de esputo, que dicha muestra fuera realmente flema o esputo y no saliva, y en las muestras de aspiración de ganglio linfático, que se encontraran en condiciones óptimas. Cuando hubo muestras seriadas se descontaminaron en un solo tubo cónico debidamente rotulado con el nombre del paciente.

Teniendo esto en cuenta, se centrifugó solo la cantidad de muestras para las que tiene capacidad el equipo con el que se cuenta en el laboratorio, ya que el tiempo de contacto con el descontaminante debe ser mínimo (30 minutos). El siguiente procedimiento se realizó dentro de una campana de flujo laminar y con el equipo de protección personal. Se abrieron los envases con el esputo, se agregó aproximadamente el mismo volumen de NaOH 4% y mezcló con un movimiento suave y rotatorio; en caso de ser muestras múltiples del mismo paciente y del mismo tipo, fue necesario transvasar lo contenido en el primer vaso al segundo y subsecuentemente al tercero, dependiendo del número de muestras. Se siguió agitando por movimiento rotario en cada pase buscando que el esputo se disgregara de las paredes del contenedor. Las muestras con el NaOH se pasaron a un tubo cónico de 15 mL y en caso de que el volumen fuera inferior a los 15 mL se terminó de llenar con la solución de NaOH 4%, se cerraron bien y se mezclaron por inversión.

Este procedimiento se realizó muestra por muestra y asegurándose que no se abrieran al mismo tiempo contenedores de muestras que provinieran de pacientes distintos al mismo tiempo. Después se debió dejar actuar el descontaminante por lo menos 5 minutos, tomando en cuenta el tiempo máximo y que el primer tubo preparado no pasara del límite de tiempo. Los tubos se pasaron a la centrifuga, verificando que los pares de tubo tuvieran un volumen similar y, en caso de haber estado trabajando con un número impar de muestras, se puso un tubo cónico con el mismo volumen de agua para balancear el tubo que queda como impar. Se centrifugó a 3000 RPM (revoluciones por minuto) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se retiraron los tubos verificando que no hubiera ocurrido algún derrame; en el caso de que se hubiera presentado uno, el material debió ser esterilizado en autoclave, los tubos son pasados de nuevo a la campana de flujo laminar con ayuda de una gradilla, extremando precauciones de no resuspender el sedimento. Se descartó el sobrenadante de los tubos centrifugados para evitar que se perdiera el sedimento, y posteriormente se retiró el sobrenadante con una pipeta desechable de plástico.

Se agregó a los tubos con el sobrenadante solución amortiguadora de fosfatos hasta la marca de 15 mL, se cerró bien y mezcló por inversión. Una vez que se realizó este procedimiento para todas las muestras, se agitaron en vortex. Se centrifugó durante 15 minutos a 3000 RPM a temperatura ambiente. Se dejó que se detuviera completamente la centrífuga y que los tubos reposaran durante 5 minutos para evitar la liberación de aerosoles. El siguiente paso consistió en separar el sobrenadante de igual manera que se realizó anteriormente. Se agregó amortiguador de fosfatos hasta 5 mL o cubrir la muestra. Se cerró el tubo y resuspendió el sedimento por inversión o golpeteo cuidadosamente. En caso de realizar otro procedimiento inmediatamente después, la muestra ya descontaminada se debió mantener a temperatura ambiente; en caso de que se fuera a procesar otro día, fue necesario mantenerla dentro el tubo cónico en refrigeración.

2.1.10 Tinción de Ziehl-Neelsen en frío y conteo de BAAR

Se realizó un frotis con la muestra obtenida por descontaminación, se dejó secar dentro de la campana y se fijó con metanol para evitar la formación de aerosoles. Una vez seco el frotis, se colocó sobre el dispositivo para tinciones conectado a un contenedor rígido de color rojo para RPBI. Con una pipeta de plástico desechable se cubrió el frotis con carbol fucsina fenicada y se reposó durante 20 minutos. Se enjuagó con agua destilada con ayuda de una piseta. A continuación, se pasó a la decoloración con alcohol ácido agregando por goteo, tratando de que el tiempo de contacto no rebasara 15 segundos, para frotis muy gruesos se puede extender un poco este tiempo hasta que el alcohol ácido se dejara de pintar del color del carbol fucsina. Se lavó de nuevo con agua destilada con un flujo que cayera en la parte esmerilada del portaobjetos para evitar que se dañara el frotis con un flujo directo a la muestra. Después se tiñó con el azul de metileno como colorante de contraste dejando en contacto dos minutos y lavando de igual manera con agua destilada. Se colocó en posición vertical para permitir que fuera más fácil que se secara.

Una vez que se secó el frotis, se observó al microscopio óptico, primero a x40 para buscar las zonas con mayor densidad de material y se pasó a revisar 100 campos a x100 con el objetivo de inmersión, reportando la cantidad de BAAR (Bacilos ácido-alcohol resistentes) en el frotis como negativo, escaso, moderado y abundante dependiendo de la apreciación del analista. Se asignó la nomenclatura para el reporte de resultados de la siguiente manera:

- Negativo “-“: no se observan BAAR en 100 campos examinados.
- Positivo “+“: se observan menos de un bacilo por campo en promedio en 100 campos examinados.
Positivo “++“: se observan de 1 a 10 bacilos por campo en promedio en 50 campos examinados.
- Positivo “+++“: se observan más de 10 bacilos por campo en promedio en 20 campos examinados.

2.1.11 Elaboración de Medio de cultivo Löwenstein-Jensen

Se le elaboro el medio a base de huevo Löwenstein-Jensen de acuerdo con las instrucciones del fabricante de la base. Se suspendieron 37.4 gramos del polvo base en 600 mL de agua purificada con 12 mL de glicerol. Se mezcló con agitador magnético hasta homogenizar al mismo tiempo que se calentó hasta ebullición. Se esterilizo en autoclave por 15 minutos a 121°C y dejo enfriar. Se preparó un litro de suspensión de huevo de gallina, libre de antibiótico, con el cascaron previamente limpiado con etanol. La suspensión se homogeniza evitando la formación de burbujas de aire. Se mezcla el medio preparado previamente con la suspensión de huevo evitando la formación de burbujas. Esta mezcla se distribuye en tubos de ensayo de fondo plano con tapa de rosca previamente esterilizados en condiciones asépticas. Se coagularon los tubos a 85°C durante 45 minutos en posición inclinada formando un pico de flauta.

2.1.12 Cultivo de Mycobacterium sp en medio Löwenstein-Jensen

Las muestras de esputo que salieron positivas en el BAAR, así como las muestras con sospecha de tuberculosis extrapulmonar se cultivaron. Se tomó una

asada de la muestra descontaminada, en caso de haber estado refrigerada a temperatura hasta que la muestra haya llegado a temperatura ambiente, entonces se mezcló por inversión y dejó reposar, se inoculó la muestra sobre el pico de flauta del tubo con medio Löwenstein-Jensen, el cual ya debía haber estado a temperatura ambiente y debidamente rotulado con los datos del paciente. Se metió en la incubadora a temperatura de 37° C, dejándolo de 2 a 4 semanas, revisando los cultivos semanalmente buscando crecimiento. Generalmente se presentó crecimiento a las 2 semanas en el caso de los cultivos positivos, pero se descartó crecimiento hasta las 4 semanas de incubación. Las colonias, dependiendo de la especie, varían en su morfología, ya sean rugosas con pigmentaciones amarillentas o butirosas y lisas con pigmentación amarilla.

2.1.13 Análisis de resultados

El análisis de resultados se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics para determinar los índices de riesgo y gráficos de asociación de variables. SigmaPlot Versión 12.0 para el análisis porcentual de variables.

CAPITULO III

3.1 RESULTADOS

3.1.1 Análisis geográfico del Albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California

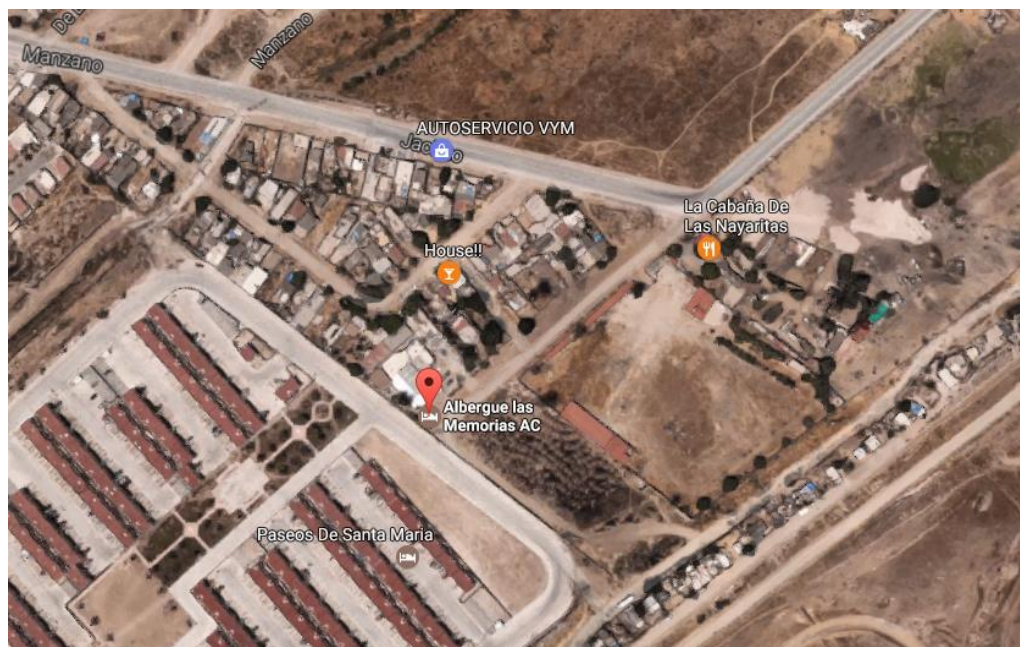


Figura 4. Localización geográfica del albergue Las Memorias A. C.

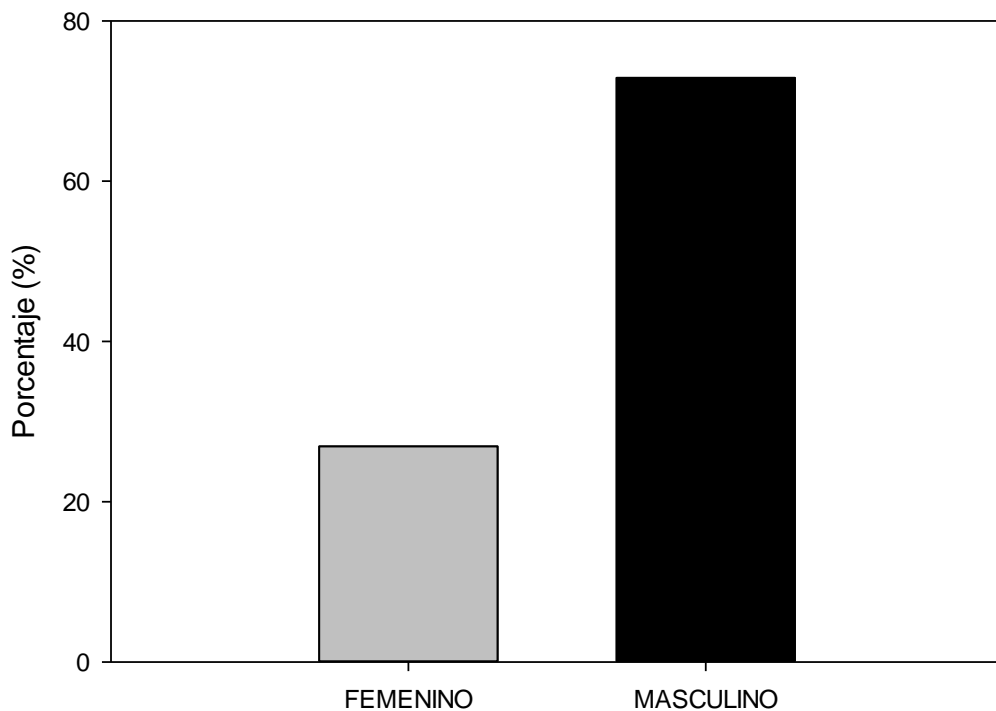
Se representa la distribución geográfica del albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California y los diferentes previos con los que colinda. Tomada de Google® maps.

El Albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California se encuentra ubicado en la Carretera Antigua Tecate, en la Manzana 63, Lote 23, La Morita Primera Sección, 22200 Tijuana, B.C. a unos 25 K al suroeste del palacio municipal. Cuenta con 900 m² de extensión territorial. El Albergue Las Memorias A. C. limita al norte con la con la colonia Jacinto, al este con la colonia Manzano y al oeste con el camino a Valle Redondo. El albergue Las Memorias A. C. está conformado por un promedio de 130 pacientes mensuales, tiene un área para atender pacientes con tuberculosis y pacientes con VIH. El Albergue cuenta con un área de curaciones y atención médica, tiene únicamente una auxiliar de enfermería encargado, y tiene muy escasos recursos para la atención de los pacientes.

3.1.2 Características sociodemográficas

De la totalidad de las muestras (n=513) el 26.9% (138 pacientes) fueron del género femenino y el 72.9% (374 pacientes) del género masculino, en la Gráfica 1 se muestra la edad promedio de los pacientes.

Gráfica 1. Distribución porcentual del género de los pacientes incluidos en el proyecto.

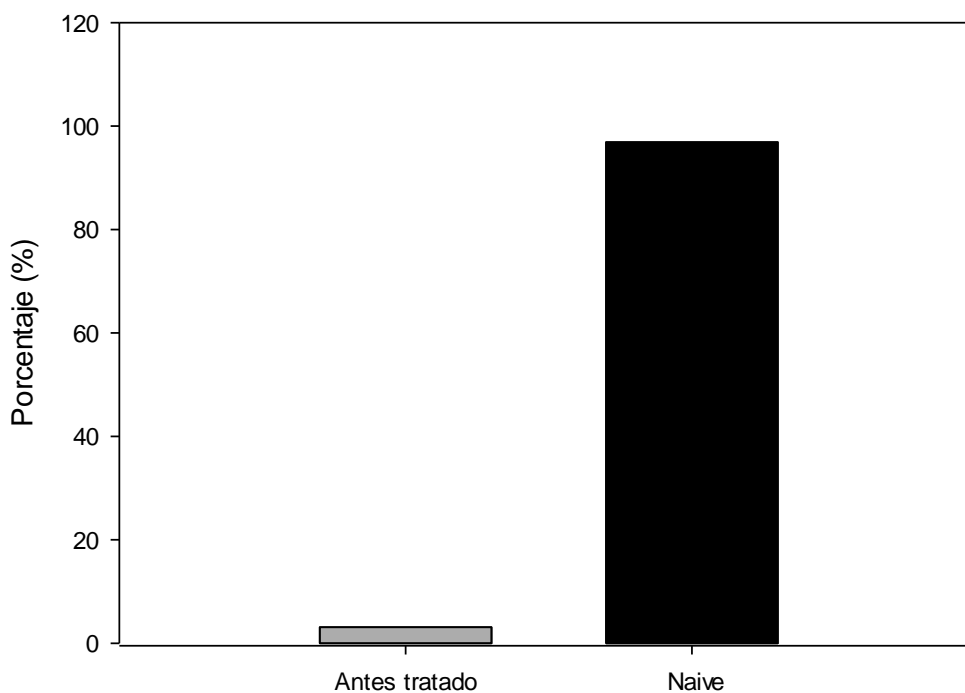


La edad promedio de los pacientes que se identificó fue de 38.33 ± 10.32 años (media \pm desviación estándar) con una edad mínima de 20 años y una máxima de 66 años.

3.1.3 Características de pacientes tratados con antifímicos (Naive)

De los 513 pacientes incluidos en el proyecto, se encontró que 497 (96.9%) no presentaban historia clínica de haber sido tratados con antifímicos (Naive), por otro lado, 16 pacientes (3.1%) anteriormente ya habían estado en terapia antifímica (presentaban historial de infección con TB).

Gráfica 2. Distribución del tipo de pacientes Naive/tratamiento.

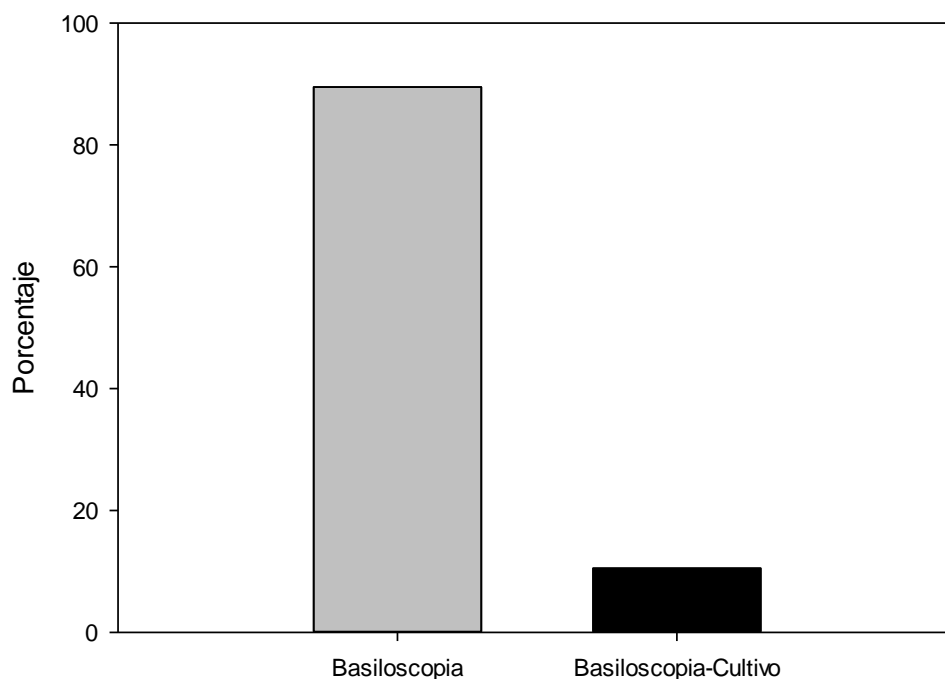


Los valores que se presentan en la Gráfica 2 muestran que los casos con nuevo tratamiento rondan el 97% de los pacientes, esto indica que el tratamiento siempre se aplicó en el albergue Las Memorias A. C. después del diagnóstico de tuberculosis. El 3.1% fueron pacientes con tratamientos previos de tuberculosis.

3.1.4 Análisis de muestral

De los 513 pacientes incluidos en el proyecto, solo se realizaron baciloscopias 459 de los pacientes y 54 pacientes restante, además de basiloscopia se realizó cultivo (Löwenstein-Jensen) como prueba diagnóstica.

Gráfica 3. Distribución del análisis muestral para el diagnóstico de TB.

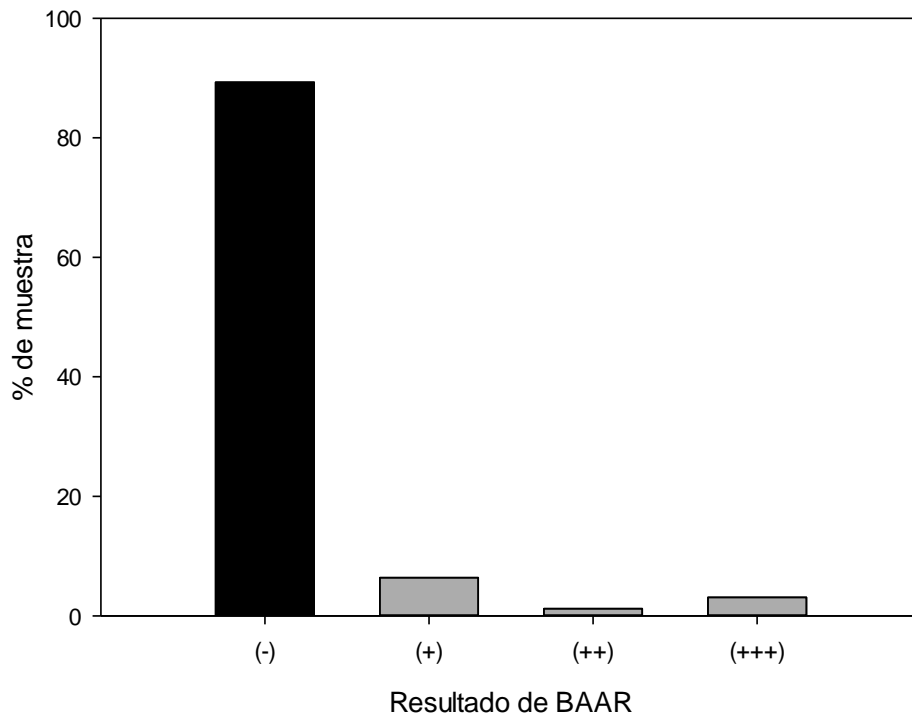


Los valores que se presentan en la Gráfica 3 muestran que el 89.5% de los casos diagnosticados se realizó por baciloscopia y aunado a esta un 10.5% se le realizó como prueba confirmatoria el cultivo de Löwenstein-Jensen.

3.1.5 Diagnóstico por baciloscopia.

De la totalidad de la muestra incluidas en el proyecto, el 89.3% (458 pacientes) la tinción BAAR fue negativa y el 10.7% (55 pacientes) presentó baciloscopias positivas.

Gráfica 4. Distribución porcentual del diagnóstico por baciloscopia.

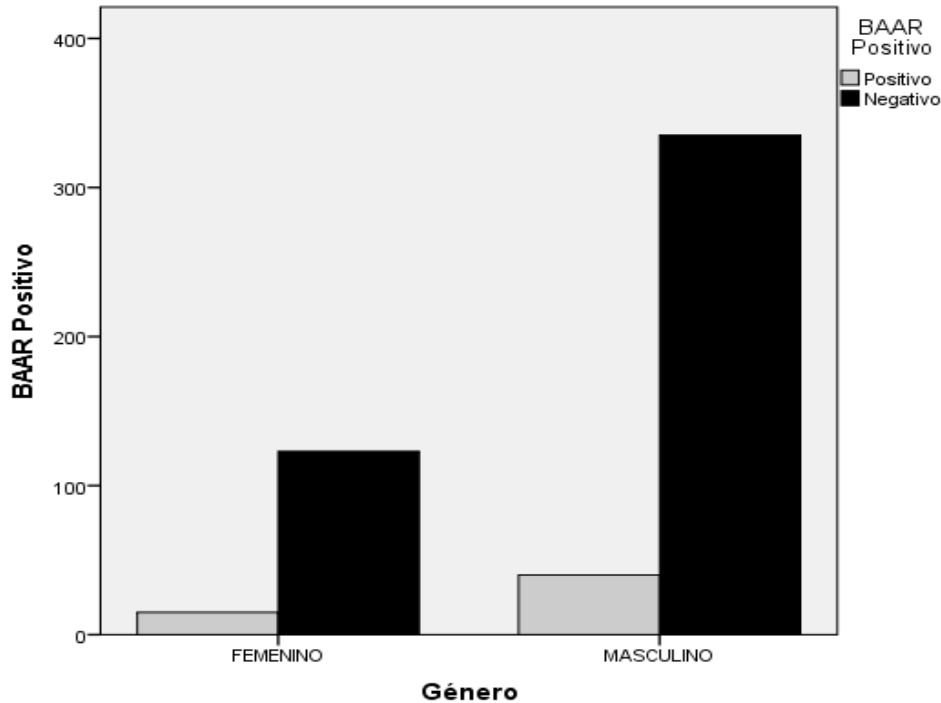


Los valores que se presentan en la gráfica 4 muestran que las baciloscopias positivas se presentaron en 6.4% (33 pacientes) el resultado fue "+", el 1.2% (6 pacientes) "++" y el 3.1% (16 pacientes) "+++".

3.1.6 Distribución porcentual de baciloscopias positiva de acuerdo con el género.

En la distribución de baciloscopias positivas de acuerdo con el género se observó que el 2.92% de las mujeres presentaban BAAR positivo y en el género masculino se observaron en un 7.79%.

Gráfica 5. Distribución porcentual de Baciloscopias positiva de acuerdo con el género.



En la gráfica 5 se puede apreciar la distribución en base a la totalidad de las baciloscopias realizadas. El resultado de BAAR se conformó en 15 pacientes positivos y 123 negativos del género femenino y 40 positivos con un total de 335 negativos para el género del masculino.

Tabla. III. Estimación de riesgo BAAR Positivo con respecto al Género.

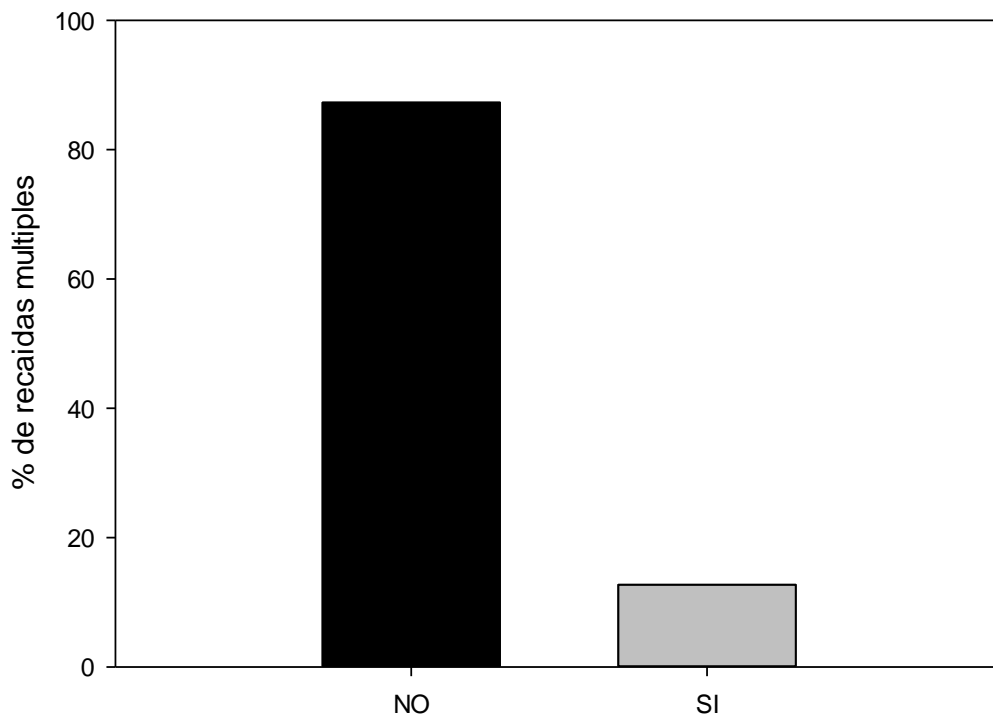
Riesgo	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para BAAR Positivo (POS / NEG)	1.021	0.545	1.915
Para la cohorte Género = FEM	1.016	0.643	1.604
Para la cohorte Género = MASC	.994	0.838	1.180
N de casos válidos	513		

La tabla VI nos detalla que el género femenino mostró mayor índice de riesgo asociado a presentar baciloscopias positivas (RR: 1.016; IC95%=0.643-1.604) con respecto al género masculino (RR: 0.994; IC95%=0.838-1.180).

3.1.7 Distribución porcentual del diagnóstico de recaídas múltiples

De los 513 pacientes incluidos en el proyecto, solamente 7 de los positivos para la coinfección presentaron recaídas a tuberculosis.

Gráfica 6. Distribución porcentual de pacientes que presentaron recaídas.

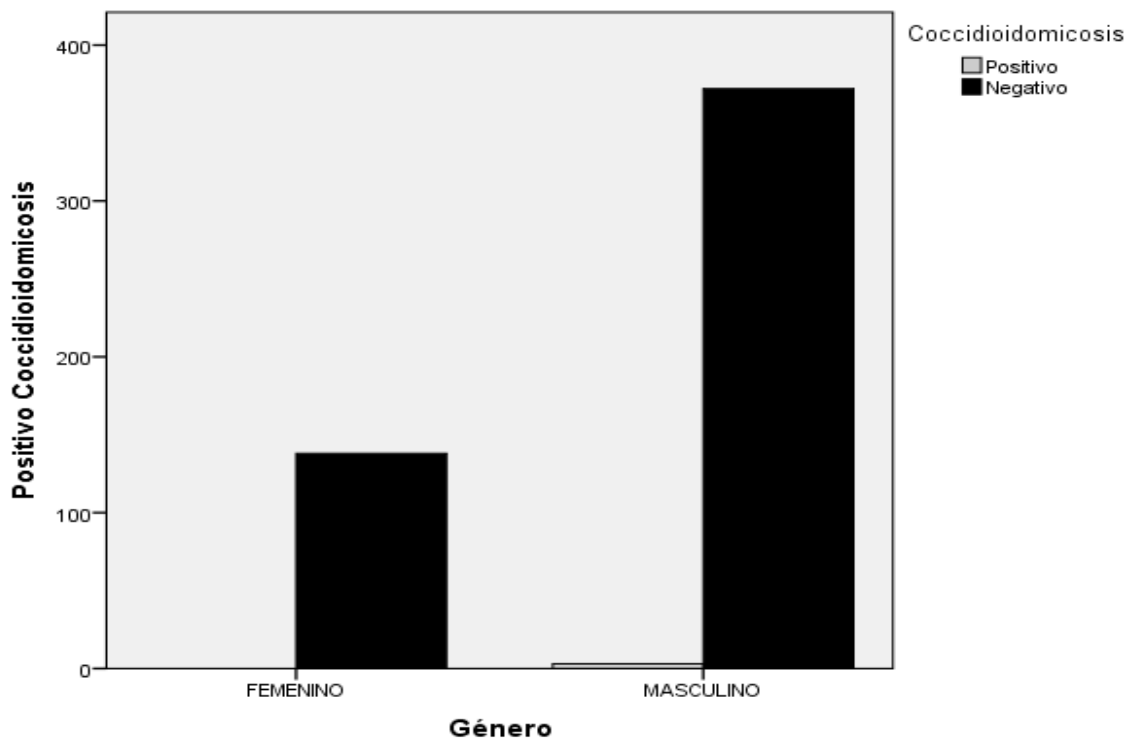


Los valores que se presentan en la gráfica 6 muestran que el 12.72% de los 55 pacientes que arrojaron un resultado positivo en la baciloscopia presentaron recaídas al padecimiento, estos sucesos se asociaron a pacientes con historial de uso de drogas de abuso.

3.1.8 Distribución porcentual del diagnóstico de coafección con *Coccidioidomycosis*

De la totalidad de la muestra incluidas en el proyecto, las muestras de expectoración solo se reportaron 3 pacientes con coafección por *Coccidioidomycosis*, representando el 0.6%, sin embargo, solo se presentó en el género masculino.

Gráfica 7. Distribución porcentual de pacientes que presentaron coafección con *Coccidioidomycosis*

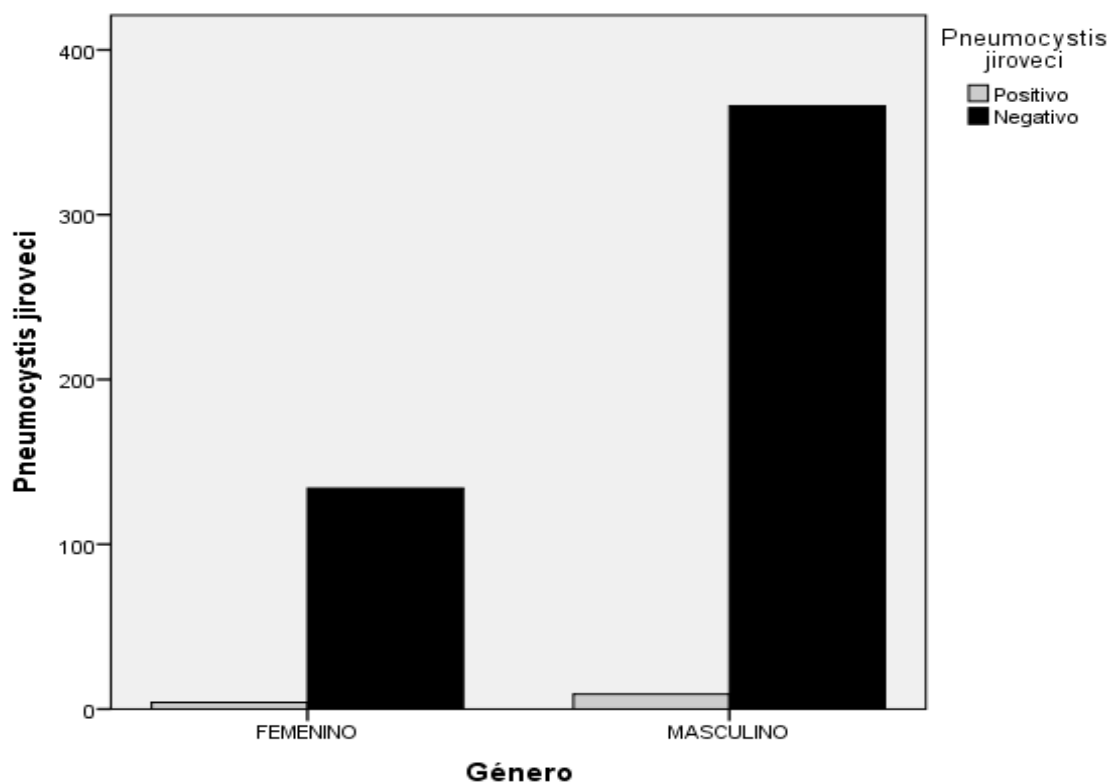


La asociación de riesgo entre el género y la coafección con *Coccidioidomycosis* no pudo ser efectuada ya que solo se presentó el padecimiento en pacientes masculinos.

3.1.9 Distribución porcentual del diagnóstico confección con *Pneumocystis jiroveci*

Un total de 13 pacientes de la cohorte presentaron coinfección con *Pneumocystis jiroveci* representando el 2.5% del valor muestral total.

Gráfica 8. Distribución porcentual de pacientes que presentaron coinfección con *Pneumocystis jiroveci*



En la gráfica 8 se detalla un comparativo de la información analizada con respecto a la cantidad de pacientes que presentaron coinfección con *Pneumocystis jiroveci* con respecto al género. Se presentó en 4 mujeres (2.8%) y un total de 9 pacientes masculinos (2.4%).

Tabla. IV. Asociación de riesgo entre los géneros y coinfección con *Pneumocystis jiroveci*.

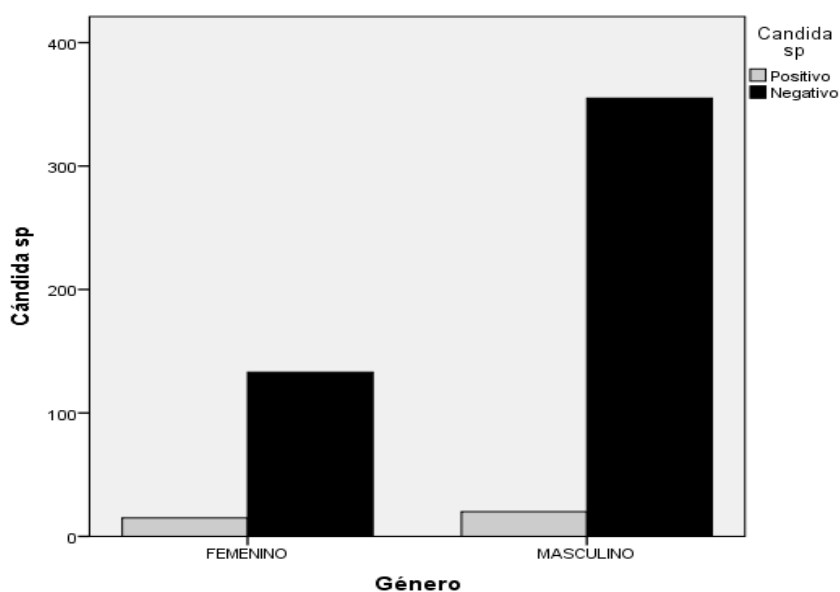
Riesgo	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para <i>Pneumocystis jiroveci</i> (POS / NEG)	1.214	0.368	4.007
Para la cohorte Género = FEM	1.148	0.502	2.628
Para la cohorte Género = MASC	.946	0.656	1.364
N de casos válidos	513		

La tabla VI nos detalla la asociación de riesgo entre los géneros y la presencia de coinfección de *Pneumocystis jiroveci* presentándose una tendencia más elevada en el riesgo de presentar la infección en pacientes femeninos (RR: 1.148; IC95%=0.502-2.) con respecto al género masculino (RR: 0.946; IC95%=0.656-1.364). No se descarta que el riesgo se presenta aumentado para ambos sexos.

3.1.10 Distribución porcentual de pacientes que presentaron coinfección con *Cándida sp*

De la totalidad de la muestra incluidas en el proyecto, el análisis indicó que un total de 35 pacientes (6.82%) presentaron coinfección con *Cándida sp*.

Gráfica 9. Distribución de género con respecto a coinfección con *Cándida sp*.



En la gráfica 9 se explica la distribución en base al género y a la cantidad de pacientes que presentaron coinfección con *Cándida sp.* Un porcentaje del 2.92% representaron a la cantidad de positivos para el género femenino y un 3.89% a los positivos del género opuesto.

Tabla. V. Asociación entre género y coinfección con *Cándida sp.*

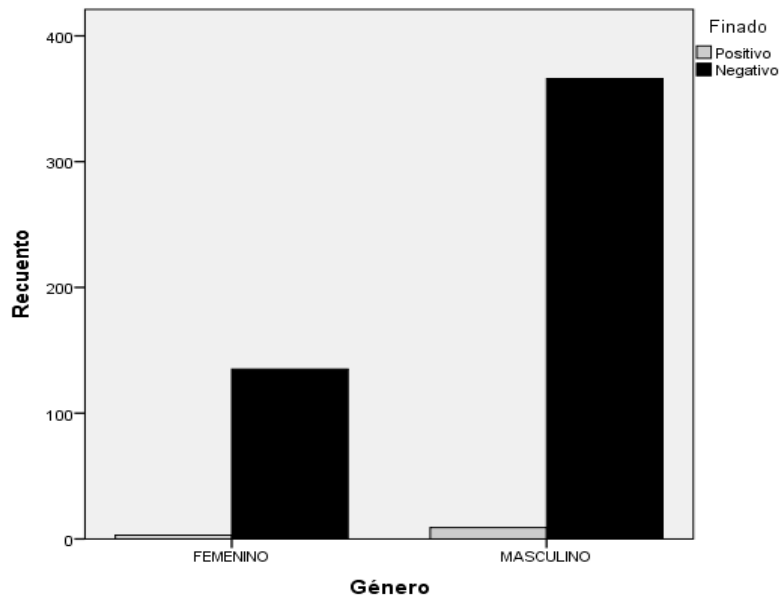
Riesgo	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para <i>Cándida sp.</i> (POS / NEG)	2.165	1.075	4.360
Para la cohorte Género = FEM	1.666	1.103	2.514
Para la cohorte Género = MASC	0.769	0.575	1.030
N de casos válidos	513		

La tabla VII nos detalla la asociación de riesgo entre el género y la presencia de coinfección con *Cándida sp.* Muestra un marcado riesgo a presentar *Candidiasis* para la cohorte femenina (RR: 1.666; IC95%=1.103-2.514) respecto a las muestras del género masculino (RR: 0.769; IC95%=0.575-1.030).

3.1.11 Distribución porcentual del diagnóstico de pacientes finados durante el estudio.

De los 513 pacientes incluidos en el proyecto, un total de 12 pacientes fueron finados durante esta investigación representando un 2.34% del valor muestral.

Gráfica 10. Distribución porcentual de pacientes finados con respecto al género durante el estudio.



El anterior porcentaje es representado en la gráfica 10 por pacientes con coinfección de TB con VIH; 3 pacientes del género femenino y 9 del masculino, 2.17% y 2.40% respectivamente con respecto a la variable de género.

Tabla. VI. Asociación de riesgo entre género y riesgo de muerte evidenciado

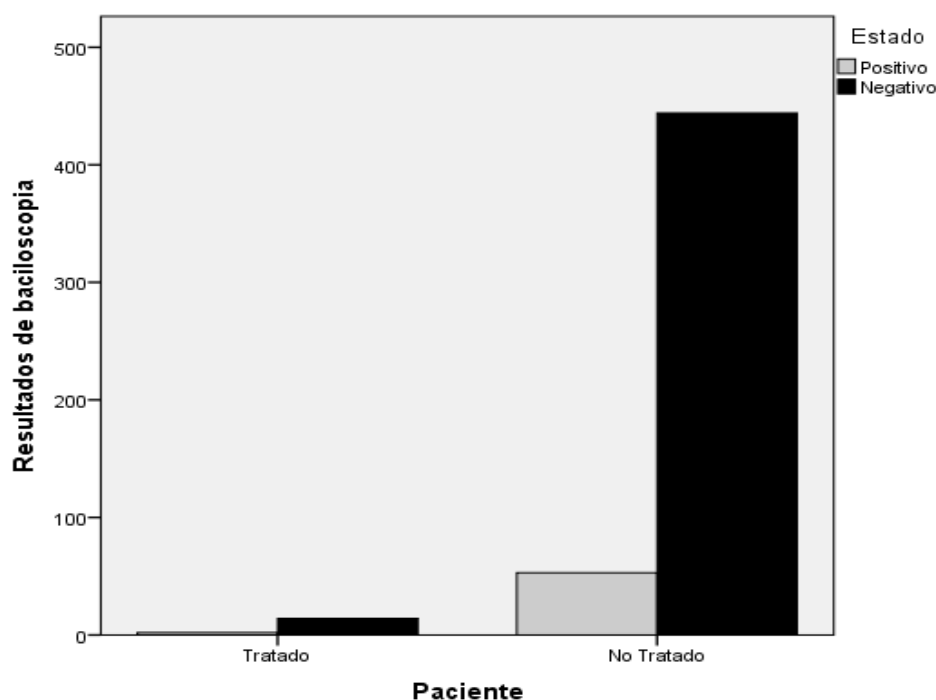
Riesgo	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Estado (MUERTO / VIVO)	0.904	0.241	3.388
Para la cohorte Género = FEM	0.928	0.345	2.498
Para la cohorte Género = MASC	1.027	0.737	1.429
N de casos válidos	513		

La tabla VIII nos detalla la asociación de riesgo entre género y el riesgo de muerte durante el ejercicio investigativo, en donde se muestra un mayor riesgo de morir para el género masculino (RR: 1.027; IC95%=0.737-1.429).

3.1.12 Resultado de prueba BAAR con respecto a pacientes con historial de tratamiento antifímico

De los 513 pacientes incluidos en el proyecto, un total de 16 pacientes (2.9% del total muestreado) indicaron haber recibido tratamiento antifímico antes de iniciar su participación en el estudio y el 97.0% restante (497 pacientes) indicó jamás haber recibido tratamiento con anterioridad (Naive).

Gráfica 11. Asociación entre paciente antes tratado y resultado de baciloscopia.



Partiendo del total de las 513 baciloscopias de la cohorte analizada, solo 2 pacientes se reportaron positivas para BAAR de los 16 que indicaron haber recibido tratamiento antes de iniciada la investigación. En la gráfica 11 se reflejan los resultados en base a los pacientes antes tratados y los que indicaron no haberlo sido.

Tabla. VII. Asociación de riesgo entre paciente con historial clínico y resultado de prueba BAAR

Riesgo	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Género (Tratado / No Tratado)	1.197	0.265	5.411
Para la cohorte Estado = Positivo	1.172	0.313	4.393
Para la cohorte Estado = Negativo	.979	0.812	1.182
N de casos válidos	513		

La tabla IX nos detalla la asociación de riesgo entre el historial de tratamiento y el resultado del método diagnóstico utilizado (BAAR), indicando riesgo de RR: 1.172; IC95%=0.313-4.393, de presentar un resultado positivo a la prueba de BAAR en los pacientes que no presentan historial clínico de tratamiento para tuberculosis.

CAPITULO IV

4 DISCUSIÓN

Un total de 513 pacientes con VIH fueron incluidos en el estudio siendo el género masculino el más prominente en la población estudiada (72.9%) siendo 2.71 la razón Masculino/femenino. La prevalencia de la coinfección TB/VIH en el albergue Las Memorias A. C. de Tijuana Baja California, durante el periodo de enero del 2014 a enero del 2017 fue del 10.7%, siendo mayor al 8.2% reportado a nivel nacional para el año 2012²⁰, también se determinó que la prevalencia en este estudio fue 4.87 veces mayor que la publicada en 2010 por Richard S. Garfein y colaboradores para esta misma ciudad, en donde reportaron el 2.2%. La alta prevalencia para el sector poblacional seleccionado nos indica que las medidas de prevención y tratamiento deben de ser reforzadas para disminuir las cifras epidemiológicas que van al alza. Estos resultados del proyecto pretenden incentivar la realización de nuevos programas que se enfoquen en la prevención la infección por TB a pacientes VIH y una mejor atención al tratamiento de esta coinfección.

En este estudio también se determinó que el género femenino presenta mayor riesgo a la coinfección TB/VIH (RR=1.666 IC 95%:1.103-2.514) aunado a esto en este estudio se observó que el género masculino presenta mayor riesgo de mortalidad (RR: 1.027; IC95%=0.737-1.429), ya que un total de 16 pacientes (2.9% del total muestreado) indicaron haber recibido tratamiento antifímico, presentando solo 2 pacientes un resultado BAAR positivo. El 97% indicó no contar con historial clínico de tratamiento antifímico, los resultados del BAAR arrojaron que 53 pacientes dieron positivo para el ensayo diagnóstico de tuberculosis. Al iniciar tratamiento antifímico con sujetos positivos para infección con TB (post-diagnóstico) solamente 7 de los pacientes presentaron recaídas a tuberculosis, estos sucesos se asociaron a pacientes con historial de uso de drogas de abuso, estos resultados justifican prestar atención a este grupo de pacientes con un estricto seguimiento terapéutico y un adecuado diagnóstico de tuberculosis.

Con los datos obtenidos durante la investigación se presentaron otro tipo de coinfecciones, ya que un 0.6%(3 pacientes) presentaron infección por

Coccidioidomicosis estos solo siendo del género masculino. Sumando a las coinfecciones, 13 pacientes presentaron infección por *Pneumocystis jiroveci* representando el 2.53% de la cohorte estudiada. En el género femenino, se presentó en 4 mujeres (2.8%) y en el masculino un total de 9 pacientes (el 2.4%). Un total de 35 pacientes presentaron coinfección con *Cándida sp* representando el 6.82% del valor muestral. Estos padecimientos los asociamos a la inmunosupresión que presentaban los pacientes a causa del VIH, no obstante, sería interesante realizar investigaciones que nos ayuden a determinar con exactitud la asociación y si influye de cierta manera en la progresión de la enfermedad, ya que existe poca información por triple coinfecciones en nuestra región. No se aislaron ninguno del hongo que ocasionaba la infección, pero sería interesante realizar un ejercicio investigativo donde se aborde la triple coinfección (TB/VIH y hongos) para determinar la taxonomía por micosis y generar información de estos padecimientos.

La frecuencia de decesos asociados a la coinfección de TB/VIH durante nuestro ejercicio investigativo ascendió a un total de 12 pacientes, representando el 2.3% de nuestro valor muestral. Actualmente nuestro Estado ocupa el 1er lugar en defunciones por tuberculosis con una cifra de 257 fallecimientos por año. Teniendo en cuenta el tamaño de la población de nuestro estado (3.155 millones para el año 2010) y el tamaño de la cohorte analizada sería de suma importancia para actualizar los datos de las demás dependencias para poder ofrecer resultados epidemiológicos más reales en nuestra ciudad. Por lo anterior concluido, consideramos que los resultados de este estudio evidencian prestar atención en mejorar los controles clínicos, terapéuticos, implementar diagnósticos moleculares y mejorar la infraestructura para disminuir la elevada morbilidad que afecta nuestra población.

CAPITULO V

5 CONCLUSIONES

Se logró poner a punto metodologías BAAR y cultivo en medio Löwenstein-Jensen para la detección de *M. tuberculosis* en pacientes que presentaron infección con VIH.

La población afectada que participo en este estudio presentó las siguientes características demográficas: el grupo más frecuente fue el género masculino con un total de 374 pacientes y el femenino con una cantidad de 138 pacientes. La media de edad en género femenino es de 38.28 años y el género masculino de 38.50 años.

Se determinó que el 10.7% de prevalencia de pacientes que presentaron coinfección de TB/VIH en la cohorte seleccionada de 513 pacientes.

Se determinó una prevalencia por triple coinfección TB/VIH y diferentes enfermedades por hongos. Del valor total de la muestra 51 pacientes (9.9%) presentaron coinfección; 3 pacientes (0.6%) presentaron coinfección con *Coccidioidiomycosis*, 13 (2.5%) *Pneumocystis jiroveci* y 35 (6.8%) *Candida sp.*

Solamente el 1.4% de los pacientes presentaron recaídas a tuberculosis, estos sucesos se asociaron a pacientes con historial de uso de drogas de abuso y un total de 12 pacientes fueron finados durante esta investigación representando un 2.3% del valor muestral, siendo 3 pacientes del género femenino y 9 del masculino, 2.17% y 2.40% respectivamente.

CAPITULO VI

6 RECOMENDACIONES

El grupo multidisciplinario (epidemiólogos, enfermería, trabajo social y laboratorio clínico) debe implementar las políticas de prevención, atención y control que marcan las estrategias publicadas por la OMS/OPS disminuir la coinfección con TB/VIH.

Vigilar de cerca la situación epidemiológica de la población del albergue Las Memorias A.C., con el fin de evidenciar los patrones de infección de pacientes VIH positivos con tuberculosis.

Facilitar diagnóstico de tuberculosis en pacientes con SIDA para implementar terapias ajustadas a los pacientes y de manera temprana.

Mejorar los controles clínicos, terapéuticos, implementar diagnósticos moleculares y mejorar la infraestructura para disminuir la elevada morbilidad que afecta nuestra población.

Propiciar investigaciones posteriores de seguimiento a los pacientes en donde se correlacionen el estado inmunológico de los pacientes con VIH y la prevalencia de coinfección con TB.

CAPITULO VII

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Gengenbacher, M., & Kaufmann, S. H. E. (2012). *Mycobacterium tuberculosis*: Success through dormancy. *Fems Microbiology Reviews*, 36(3), 514–532. <http://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00331.x>
2. Steps towards the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* by Robert Koch, 1882 Cambau, E. et al. *Clinical Microbiology and Infection* , Volume 20 , Issue 3 ,196 – 201.
3. Murray P, Baron E, Jorgensen J, Landry M PM. *Manual of Clinical Microbiology*. Murray P, editor. ASM Press; 2007.
4. Valdés, F., & Cid, A. (2004). *Micobacterias atípicas. Actas Dermo-Sifiliográficas*, 95(6), 331-357.
5. Rodriguez-campos S, Smith NH, Boniotti MB, Aranaz A. Research in Veterinary Science Overview and phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms : Implications for diagnostics and legislation of bovine tuberculosis. *Res Vet Sci* [Internet]. Elsevier Ltd 2014;97:S5–19.
6. Konno K, Feldmann FM, McDermott W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95:461–9.
7. Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, Raviglione MC, Fujikura T, Cousins D, Robinson RA, Huchzermeyer HF, de Kantor I, Meslin FX. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:59–70. doi: 10.3201/eid0401.980108.
8. Evans JT, Smith EG, Banerjee A, Smith RM, Dale J, Innes JA, Hunt D, Tweddell A, Wood A, Anderson C, et al. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet*. 2007;369:1270–6. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60598-4.
9. Urdahl KB, Shafiani S, Ernst JD. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. *Mucosal Immunol*. 4:288–293.
10. Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, Ernst JD. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *J Exp Med*. 205:105–115.

11. Lawn SD, Wood R, Wilkinson RJ. Changing concepts of “latent tuberculosis infection” in patients living with HIV infection. *Clin Dev Immunol*. 2011.
12. Organización Panamericana de la salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica. parte 2 Cultivo. Tuberculosis. 2008;114.
13. Soini H, Skurnik M, Liippo K, et al. Detection and identification of mycobacteria by amplification of a segment of the gene coding for the 32- kilodalton protein. *J Clin Microbiol* 1992 Aug; 30 (8): 2025-8.
14. Böddinghaus B, Rogall T, Flohr T, et al. Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol* 1990 Aug; 28 (8): 1751-9.
15. BD BBL MGIT. 2015. p. 1–5.
16. Chaudhary M, Gupta S, Khare S, Lal S. Diagnosis of tuberculosis in an era of HIV pandemic: a review of current status and future prospects. *Indian J Med Microbiol*. 2010;28(4):281–289.
17. Wilson ML. Recent advances in the laboratory detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1350–1355.
18. Scott LE, McCarthy K, Gous N, Nduna M, Van Rie A, et al. (2011) Comparison of Xpert MTB/RIF with Other Nucleic Acid Technologies for Diagnosing Pulmonary Tuberculosis in a High HIV Prevalence Setting: A Prospective Study. *PLoS Med* 8(7): e1001061.
19. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
20. <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis>
21. Kato-Maeda, M., Metcalfe, J. Z., & Flores, L. (2011). Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*: application in epidemiologic studies. *Future Microbiology*, 6(2), 203–216. <http://doi.org/10.2217/fmb.10.165>
22. Jaber, M., Rattan, A., & Kumar, R. (1996). Presence of katG gene in resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Pathology*, 49(11), 945–947.
23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/885638#general-protein-info>
24. Avalos, E., Catanzaro, D., Catanzaro, A., Ganiats, T., Brodine, S., Alcaraz, J., & Rodwell, T. (2015). Frequency and Geographic Distribution of *gyrA* and *gyrB* Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance in

- Clinical *Mycobacterium Tuberculosis* Isolates: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 10(3), e0120470.
25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/887105>
26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/887081>
27. Nakata, N., Kai, M., & Makino, M. (2012). Mutation Analysis of Mycobacterial *rpoB* Genes and Rifampin Resistance Using Recombinant Mycobacterium smegmatis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(4), 2008–2013. <http://doi.org/10.1128/AAC.05831-11>
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/888164>
29. Pérez-Osorio, A. C., Boyle, D. S., Ingham, Z. K., Ostash, A., Gautom, R. K., Colombel, C., ... Leader, B. T. (2012). Rapid Identification of Mycobacteria and Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis by Use of a Single Multiplex PCR and DNA Sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(2), 326–336. <http://doi.org/10.1128/JCM.05570-11>.
30. Ringuet, H., Akoua-Koffi, C., Honore, S., Varnerot, A., Vincent, V., Berche, P., ... Pierre-Audigier, C. (1999). *hsp65* Sequencing for Identification of Rapidly Growing Mycobacteria. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(3), 852–857.
31. Liao D., Fan Q., Bao L. The role of superoxide dismutase in the survival of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages. *Jpn J Infect Dis.* 2013;66:480–488
32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/886174>
33. Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., . . . Barrell, B. G. (1998). Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*, 393(6685), 537-544.
34. Álvarez N, Borrero R, Reyes F, Camacho F, Mohd N, Sarmiento M, Acosta A. Mecanismos de evasión y persistencia de Mycobacterium tuberculosis durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. *Vaccimonitor* 2009;18 (3):18-25.
35. Brosch R, SV Gordon, M Marmiesse, P Brodin, C Buchrieser, K Eiglmeier, et al. A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3684-9.

36. Pai RK, Pennini M, Tobian AA, Canaday DH, Boom WH, Harding CV. Prolonged Toll-like Receptor signaling by Mycobacterium tuberculosis and its 19-kDa lipoprotein inhibits Interferon-g-induced regulation of selected genes in macrophages. *Infect Immun* 2004; 72:6603-14.
37. Vergne I, Fratti RA, Hill PJ, Chea J, Belisle J and Deretic V. Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest: mycobacterial phosphatidylinositol analog phosphatidylinositol mannoside stimulates early endosomal fusion. *Mol Biol Cell* 2004;15:751-60.
38. Hardman JG, Limbrid LE, Goodman A. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10ª Edición. McGraw-Hill, 2001.
39. World Health Organization, editor. Etambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children [internet]. Switzerland: WHO Press; 2006.
40. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud. Control de la tuberculosis en México: Evaluación conjunta, junio 1995; pp. 1-63.
41. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. *Diario Oficial de la Federación*, México, 31 de octubre de 2000, Tomo DLXV, No. 22, México D.F. pp 34-53.
- 42.26.- Sharp, P. M., Shaw, G. M. & Hahn, B. H. (2005). «Simian immunodeficiency virus infection of chimpanzees». *J Virol* 79 (7): 3891–902
43. William E Diehl, Nirali Patel, Kate Halm, Welkin E Johnson, Tracking interspecies transmission and long-term evolution of an ancient retrovirus using the genomes of modern mammals, *eLife* 2016;5:e12704. <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.12704>.
44. Gallo, R. (1987a). El primer retrovirus humano. *Investigación y Ciencia*, núm. 125: 44-55.
45. Atwood, W. J.; Berger, J. R.; Kaderman, R.; Tornatore, C. y Major, E. O. (1993). Human immunodeficiency virus type 1 infection of the brain. *Clinical Microbiology Reviews*, 6(4):339-366.
46. Sevilya, Z.; Loya, S.; Hugnes, S. H. y Hizi, A. (2001). The ribonuclease H activity of the reverse transcriptases of human immunodeficiency viruses type

- 1 and type 2 is affected by the thumb subdomain of the small protein subunits. *Journal of Molecular Biology*, 311: 957-971.
47. Zennou, V., Petit, C., Guetard, D., Nerhbass, U., Montagnier, L., and Charneau, P. (2000). HIV-1 genome nuclear import is mediated by a central DNA flap. *Cell* 101(2), 173-85.
48. Gilbert, PB et al; McKeague, IW; Eisen, G; Mullins, C; Guéye-Ndiaye, A; Mboup, S; Kanki, PJ (28 de febrero de 2003). «Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal». *Statistics in Medicine* 22 (4): 573–593.
49. Reeves, J. D. and Doms, R. W (2002). «Human Immunodeficiency Virus Type 2». *J. Gen. Virol.* 83 (Pt 6): 1253–65.
50. Garrido, Armando; Rosa OLMO y Carlos Castel Aznar (2001), *Bioquímica metabólica*.
51. Lederman MM, Penn-Nicholson A, Cho M, Mosier D. Biology of CCR5 and Its Role in HIV Infection and Treatment. *JAMA*. 2006;296(7):815-826. doi:10.1001/jama.296.7.815
52. 36.- Valadez-González, Nina, González-Martínez, Pedro, Lara-Perera, Dora, Vera-Gamboa, Ligia, & Góngora-Biachi, Renán. (2011). Implicación del alelo CCR5-Δ32 en la progresión clínica de pacientes VIH-1+ en Yucatán, México. *Salud Pública de México*, 53(6), 463-468.
53. 37.- Hütter, G., Blüthgen, C., Neumann, M., Reinwald, M., Nowak, D., & Klüter, H. (2013). Coregulation of HIV-1 dependency factors in individuals heterozygous to the CCR5-delta32 deletion. *AIDS Research and Therapy*, 10, 26. <http://doi.org/10.1186/1742-6405-10-26>.
54. Tang, Y.-W., & Ou, C.-Y. (2012). Past, present and future molecular diagnosis and characterization of human immunodeficiency virus infections. *Emerging Microbes & Infections*, 1(8), e19–. <http://doi.org/10.1038/emi.2012.15>
55. UNAIDS. UNAIDS Report of the Global AIDS Epidemic Geneva: Joint United Nations Program on HIV/AIDS, 2012.
56. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. lymphocyte T4 molecule behaves as receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984,312:767-76856.
57. Fauci, A. S. (1996). Resistance to HIV-1 infection: It's in the genes. *Nature Medicine* 2, 966-967.

58. Zhang, L., Carruthers, C. D., He, T., Huang, Y., Cao, Y., Wang, G., Hahn, B., and Ho, D. D. (1997). HIV Type 1 Subtypes, Coreceptor Usage, and CCR5 Polymorphism. *AIDS Research and Human Retroviruses* 13, 1357-1365.
59. Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The b-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996,85:1135-1138.
60. Rinaldo, C. R., Jr., Gupta, P., Huang, X. L., Fan, Z., Mullins, J. I., Gange, S., Farzadegan, H., Shankarappa, R., Munoz, A., and Margolick, J. B. (1998). Anti-HIV type 1 memory cytotoxic T lymphocyte responses associated with changes in CD4+ T cell numbers in progression of HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 14(16), 1423-33.
61. Varmus H. Retroviruses. *Science* 1988,240:1427-1435.
62. Gaynor R. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression [published erratum appears in *AIDS* 1992 Jun;6(6):following 606]. *AIDS* 1992,6:347-363.
63. Chang DD, Sharp PA. Messenger RNA transport and HIV rev regulation. *Science* 1990,249:614-615.
64. Perelson, A. S., Essunger, P., Cao, Y., Vesanen, M., Hurley, A., Saksela, K., Markowitz, M., and Ho, D. D. (1997). Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 387, 188-191.
65. Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M., and Ho, D. D. (1996). HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 271(5255), 1582-6.
66. Grossman, Z., Meier-Schellersheim, M., Paul, W. E., and Picker, L. J. (2006). Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med* 12(3), 289-95.
67. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991,5:1-14.
68. Borrow, P., Lewicki, H., Wei, X., Horwitz, M. S., Pfeffer, N., Meyers, H., Nelson, J. A., Gairin, J. E., Hahn, B. H., Oldstone, M. B. A., and Shaw, G. M. (1997). Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) during primary demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nature Medicine* 3, 205-211.

69. Gaines H, von Sydow MA, von Stedingk LV, et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS* 1990,4:995-999.
70. Mellors, J. W., Kingsley, L. A., Rinaldo, J. C. R., Todd, J. A., Hoo, B. S., Kokka, R. P., and Gupta, P. (1995). Quantitation of HIV-1 RNA in Plasma Predicts Outcome after Seroconversion. *Ann Intern Med* 122, 573-579.
71. Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Jr., Gupta, P., White, R. M., Todd, J. A., and Kingsley, L. A. (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272(5265), 116770.
72. Embretson, J., Zupancic, M., Ribas, J. L., Burke, A., Racz, P., Tenner-Racz, K., and Haase, A. T. (1993). Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 362, 359-362.
73. Pantaleo, G., Graziosi, C., Demarest, J. F., Butini, L., Montroni, M., Fox, C. H., Orenstein, J. M., Kotler, D. P., and Fauci, A. S. (1993). HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 362, 355-358.
74. Silvestri, G., and Feinberg, M. B. (2003). Turnover of lymphocytes and conceptual paradigms in HIV infection. *J Clin Invest* 112(6), 821-4.
75. Gange, S. J., Mellors, J. W., Lau, B., Detels, R., Phair, J. P., Munoz, A., and Margolick, J. B. (2001). Longitudinal patterns of HIV type 1 RNA among individuals with late disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 17(13), 1223-9.
76. Lang, W., Perkins, H., Anderson, R. E., Royce, R., Jewell, N., and Winkelstein, W., Jr. (1989). Patterns of T lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2(1), 63-9.
77. Goudsmit, J., Bogaards, J. A., Jurriaans, S., Schuitemaker, H., Lange, J. M., Coutinho, R. A., and Weverling, G. J. (2002). Naturally HIV-1 seroconverters with lowest viral load have best prognosis, but in time lose control of viraemia. *Aids* 16(5), 791-3
78. Epidemiológica SN de V. Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. 2012.
79. <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/facts/es/index9.html>

80. http://www.who.int/gho/countries/mex/country_profiles/en/

CAPITULO VIII

ANEXOS

