



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS

**PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DE MICOBACTERIAS EN
EL ESTADO DE AGUASCALIENTES.
AISLAMIENTOS DEL LESP 2007 - 2013.**

PRESENTA

Francisco Javier Gaytán Delgadillo

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA**

ASESOR

Dr. Francisco Marquez Díaz

Aguascalientes, Ags. Febrero del 2016.

FRANCISCO JAVIER GAYTÁN DELGADILLO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“PERFIL DE FARMACORRESISTENCIA DE MICOBACTERIAS EN EL ESTADO DE AGUASCALIENTES. AISLAMIENTOS DEL LESP 2007 - 2013”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Interna

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 26 de Enero de 2016.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE AGUASCALIENTES



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES.
JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA CHMH

DR. MIGUEL ANGEL REYES AMADOR.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE MEDICINA
INTERNA CHMH.

DR. FRANCISCO MARQUEZ DÍAZ.
ASESOR DE TESIS.

DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.
JEFE DEL SERVICIO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH

AGUASCALIENTES, AGS A ENERO DEL 2016.

Ccp. Jefatura de Enseñanza e Investigación CHMH.
Archivo.

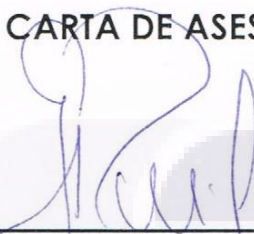



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

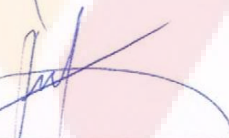
Centenario
HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

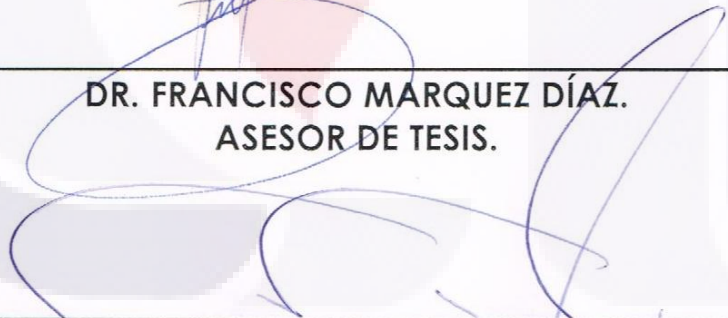


CARTA DE ASESORES


DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES.
JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA CHMH


DR. MIGUEL ANGEL REYES AMADOR.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE MEDICINA
INTERNA CHMH.


DR. FRANCISCO MARQUEZ DÍAZ.
ASESOR DE TESIS.


DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.
JEFE DEL SERVICIO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH

AGUASCALIENTES, AGS A ENERO DEL 2016.

Ccp. Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH.

Archivo.



CARTA DE ACEPTACIÓN Y REVISIÓN DE TESIS

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'G. Ramirez'.

**DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES.
JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA CHMH**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Reyes'.

**DR. MIGUEL ANGEL REYES AMADOR.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE MEDICINA
INTERNA CHMH.**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'F. Marquez'.

**DR. FRANCISCO MARQUEZ DÍAZ.
ASESOR DE TESIS.**

A large, complex handwritten signature in blue ink, appearing to read 'F. Flores'.

**DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.
JEFE DEL SERVICIO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH**

AGUASCALIENTES, AGS A ENERO DEL 2016.

Ccp. Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH.
Archivo.



**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES



**100 AÑOS
POSADA**
CENTENARIO LUCTUOSO 1913 - 2013

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/004/2016

Aguascalientes, Ags., a 22 de Enero de 2016

**DR. FRANCISCO JAVIER GAYTÁN DELGADILLO
MEDICO RESIDENTE IV DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E .**

Estimado Dr. Gaytán Delgadillo:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, revisó y aprobó su solicitud de cambio en el título de tesis, quedando de la siguiente manera:

"PERFIL DE FÁRMACORRESISTENCIA DE MICOBACTERIAS EN EL ESTADO DE AGUASCALIENTES. AISLAMIENTOS DEL LESP 2007 – 2013.

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

A T E N T A M E N T E

**DR. CARLOS ALBERTO DOMÍNGUEZ REYES
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA, Jefe del Dpto. Enseñanza.
DR. HUGO PÉREZ CANO.- Prof. Titular del Curso Posgrado de Medicina Interna.
DRA. GABRIELA MORALES RAMÍREZ- Jefa del Dpto. Medicina Interna
DR. FRANCISCO MÁRQUEZ DÍAZ.- Asesor de Tesis.

CADR/cjg*



www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/
C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario
**HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO**



AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a mi maestro y asesor de tesis, Dr. Francisco Marquez Díaz por servirse a apoyarme y orientarme en el cumplimiento de éste proyecto, gran ser humano, dedicado incondicionalmente a los pacientes, ejemplo a seguir.

Agradezco a todos y cada uno de los actores involucrados en éste que ha sido uno de los capítulos más importantes de mi vida, mi formación como médico internista reside en el cuidado y en el apoyo que obtuve de todos mis maestros adscritos de ésta grandiosa institución, por ser personas ejemplares en el aspecto médico y humanista, siendo afortunado de contar con ellos en todo momento y teniendo además el honor de contar con su amistad, por todo gracias.

Agradezco a cada una de las instancias administrativas de éste querido hospital, Dra. Gabriela Ramirez Morales jefa del servicio quien encabeza y dirige con diligencia siempre entregada en beneficio de los pacientes así como al Dr. Hugo Pérez Cano profesor titular del curso y en particular al Dr. Flores Parkman, profesor y gran amigo.

Agradezco al destino el haber tenido la grata experiencia y el placer de compartir desvelos, adversidades, alegrías y satisfacciones con mis compañeros residentes, Dra. Dra. Cecilia Valdivia, Dra. Nallely Barrientos, Dra. Mariana Zavaleta y Dr. Huitzi Saucedo, un cariño que sobrepasa el de la amistad, siempre mi respeto y admiración.

Finalmente el motor que me ha llevado durante todos éstos años, mi familia. A mi hermano Sergio Alejandro Gaytán Delgadillo, excelente ser humano, de gran temple y carácter, complice y amigo, soy afortunado de tenerle y con mención especial y agradecimiento total a mi madre, Ma. Angélica Delgadillo Ruiz, a la que estaré eternamente agradecido y a la que en cada paso intento rendirle el homenaje que merece...

DEDICATORIA

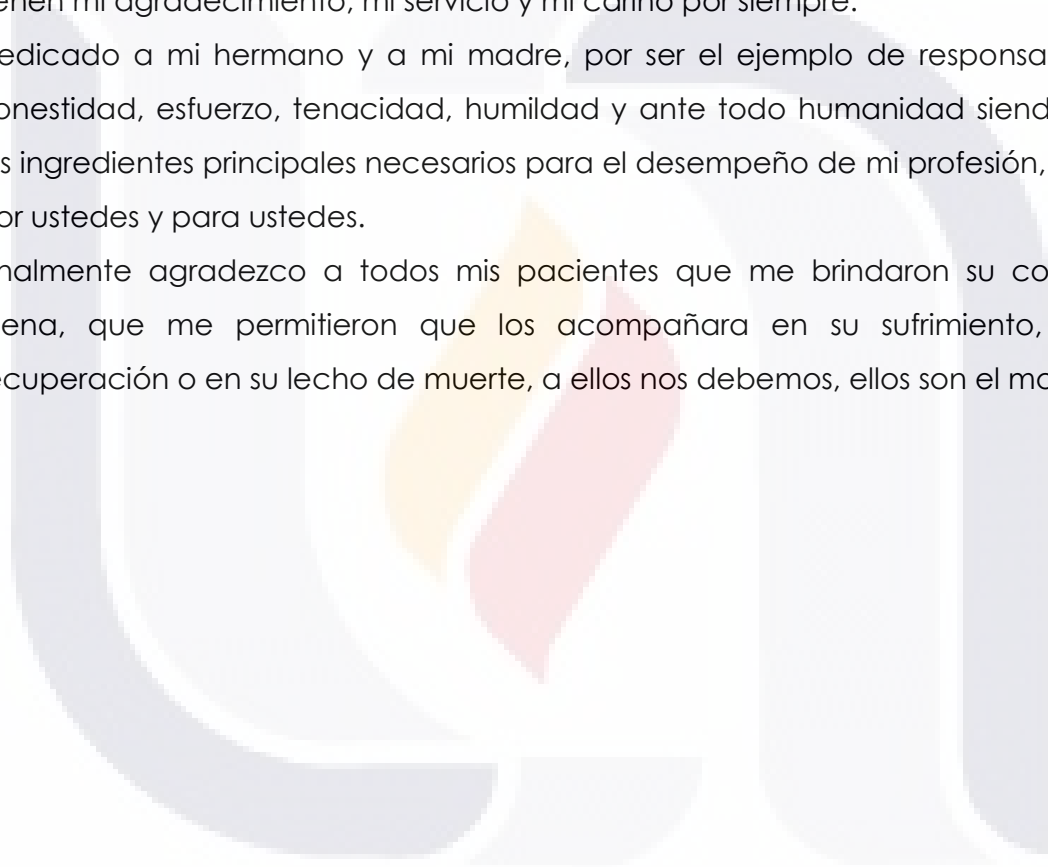
Al Sr. Juan Francisco Delgadillo Ortiz, gran hombre, nuestro ejemplo, siempre te recuerdo con cariño, respeto y afecto...

Sr. Juan Guillermo Delgadillo Ruiz, la persona con el corazón mas noble, el pilar de nuestra familia que con esfuerzo y cariño nos guía y acompaña a todos, gracias...

A todos mi seres queridos, tios, primos y amigos, todos y cada uno de ustedes tienen mi agradecimiento, mi servicio y mi cariño por siempre.

Dedicado a mi hermano y a mi madre, por ser el ejemplo de responsabilidad, honestidad, esfuerzo, tenacidad, humildad y ante todo humanidad siendo éstos los ingredientes principales necesarios para el desempeño de mi profesión, esto es por ustedes y para ustedes.

Finalmente agradezco a todos mis pacientes que me brindaron su confianza plena, que me permitieron que los acompañara en su sufrimiento, en su recuperación o en su lecho de muerte, a ellos nos debemos, ellos son el motivo...



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS	4
ACRÓNIMOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	12
1.1 Conceptos y definiciones	12
1.2 Estructura de <i>M. tuberculosis</i>	13
1.3 Epidemiología	14
1.3.1 Datos en México	14
1.3.2 Nuestro estado	16
1.4 Fisiopatogenia de la infección por <i>M. Tuberculosis</i>	17
1.5. Manifestaciones clínicas	18
1.6 Infección latente	20
1.7 Diagnóstico de tuberculosis activa	23
1.7.1 Detección por baciloscopía	23
1.7.2 Cultivo de micobacterias	24
1.8 Tratamiento	31
1.9 Tuberculosis farmacorresistente	35
1.9.1 Definiciones operacionales	38
CAPITULO II. METODOLOGÍA	40
2.1 Definición del problema	40
2.2 Justificación	40
2.3 Objetivos	40
CAPITULO III MATERIAL Y MÉTODOS	42
3.1 Tipo de estudio	42
3.2 Criterios de inclusión	42

3.3 Método de selección de la muestra40
3.4 Análisis estadístico40
RESULTADOS42
DISCUSIÓN53
CONCLUSIONES56
GLOSARIO.....57
BIBLIOGRAFÍA58
ANEXOS.....61

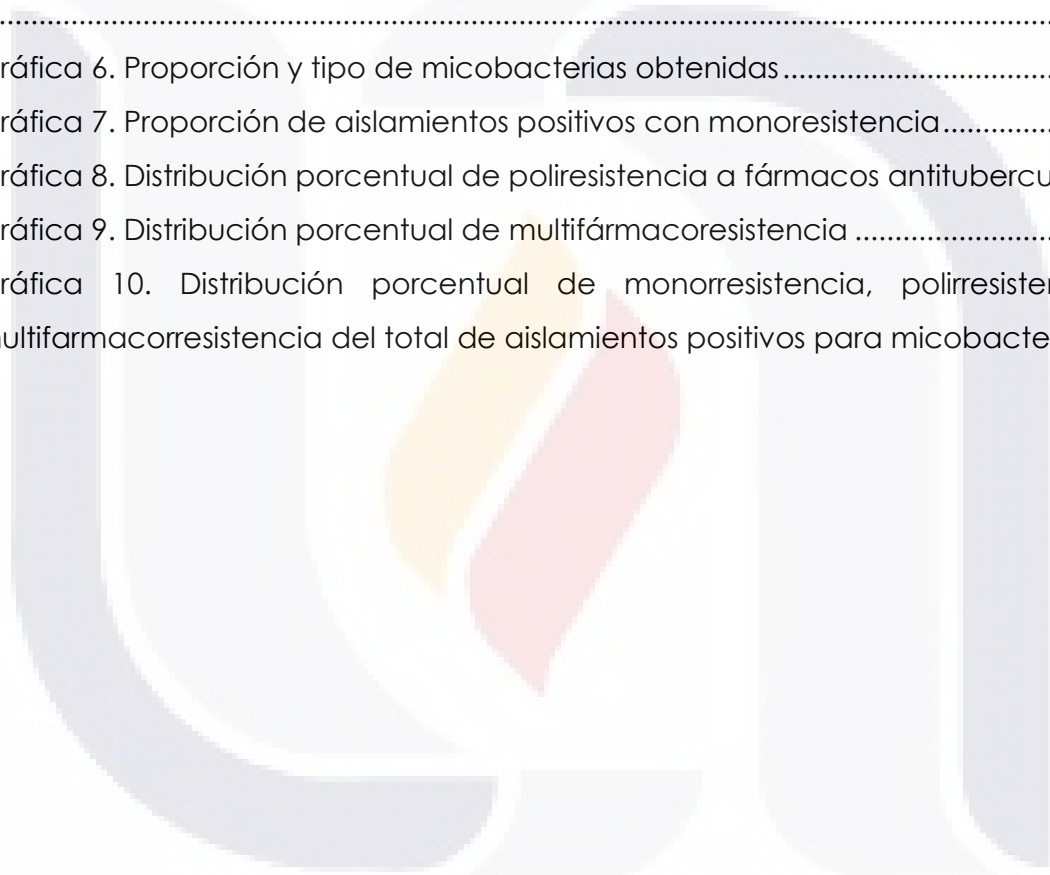


ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Avances reportados por la OMS en el avance contra la tuberculosis.....	9
Tabla 2. Micobacterias del complejo Mycobacterium tuberculosis y principales especies atípicas	13
Tabla 3. Casos de tuberculosis según su localización anatómica en México en el 2013	15
Tabla 4. Tipo de resistencia y distribución por sexo del total de casos de tuberculosis en México reportados en el año 2013.	16
Tabla 5. Características epidemiológicas, demográficas y comorbilidad de los pacientes que deben ser sometidos a escrutinio de tuberculosis mediante prueba de tuberculina	22
Tabla 6. Indicaciones generales para la toma de cultivos en pacientes con sospecha de infección por micobacterias.....	25
Tabla 7. Factores que intervienen para el desarrollo óptimo en el cultivo de micobacterias.....	28
Tabla 8. Numero de total de cultivos y cultivos positivos distribuidos por año	44
Tabla 9. Farmacoresistencia.....	48
Tabla 10. Cultivos positivos con monoresistencia.....	49
Tabla 11. Poliresistencia	50
Tabla 12. Distribución de la fármacoresistencia en los aislamientos del LESP obtenidos en el periodo de enero 2007 a diciembre 2013	52

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Número de cultivos realizados por año y cultivos positivos	45
Gráfica 2. Total de cultivos de micobacterias 2007 - 2013	45
Gráfica 3. Distribución del total de cultivos positivos por grupo de edad	46
Gráfica 4. Distribución por género del total de cultivos positivos.....	46
Gráfica 5. Tipo de muestra (sitio anatómico) positivo por cultivo de micobacterias	47
Gráfica 6. Proporción y tipo de micobacterias obtenidas	48
Gráfica 7. Proporción de aislamientos positivos con monoresistencia.....	49
Gráfica 8. Distribución porcentual de poliresistencia a fármacos antituberculosis.	50
Gráfica 9. Distribución porcentual de multifármacoresistencia	51
Gráfica 10. Distribución porcentual de monoresistencia, polirresistencia y multifarmacoresistencia del total de aislamientos positivos para micobacterias ..	52



ACRÓNIMOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LESP	Laboratorio Estatal de Salud Pública
M	Micobacterium
MFR	Multifarmacorresistente
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema nervioso central
TAES	Tratamiento acortado estrictamente supervisado
TAR	Terapia antiretroviral
TB	Tuberculosis
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
XDR	Resistencia extendida a fármacos

RESUMEN

La tuberculosis es un problema de salud pública reemergente a nivel mundial siendo la principal causa infecciosa de morbilidad y mortalidad. La OMS informa que un tercio de la población mundial tiene infección por *Micobacterium tuberculosis*. En México se registraron 21,381 nuevos casos de tuberculosis en cualquiera de sus formas en el año 2013. Mención especial merece el fenómeno de la tuberculosis fármacorresistente que resulta en mayor morbimortalidad y coste económico.

Realizamos una revisión de los aislamientos obtenidos en el laboratorio estatal de salud pública (LESP) en el periodo comprendido de enero del 2007 al mes de diciembre del año 2013 con el fin de informar los aislamientos positivos y describir el fenómeno local de resistencia. Un total de 2,772 muestras para cultivo fueron procesadas, 119 aislamientos resultaron positivos (103 cultivos positivos para *M. tuberculosis* [86.3%], 4 para *M. gordonae*, 3 para *M. bovis*, 2 para *M. simiae*, 1 cultivo positivo para *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. species*, *M. perenigrum*, *M. avium*, *M. no tuberculosis* y *M. intracellulare*). 78 cultivos fueron reportados como sensibles a todos los fármacos de primera línea, 25 aislamientos mostraron monoresistencia representando el 60% de los aislamientos con fármacorresistencia (12 a pirazinamida [48%], 8 a isoniazida, 3 a estreptomina y 2 cultivos a rifampicina), 7 aislamientos fueron resistentes a 2 fármacos y 8 cultivos presentaron multifármacorresistencia por demostrar resistencia *in vitro* a rifampicina e isoniazida simultáneamente. La distribución por grupo de edad fue heterogénea presentando 2 picos de mayor incidencia (40 a 44 y >65 años con 20 y 21 casos respectivamente), el género más afectado fue el masculino con 68 casos positivos representando el 58% de las muestras y el sitio anatómico más afectado fue el pulmón con 108 cultivos de expectoración positivos representando el 90% de los aislamientos seguido del LCR con 3 cultivos y la orina con 2 cultivos positivos entre otros.

Del total de cultivos 4.29% resultaron positivos siendo el microorganismo mas prevalente *M. tuberculosis* con un 86.3%. 78 cultivos fueron sensibles a todos los fármacos (65.5%) y 41 mostraron resistencia (34.5%). A su vez, un 60% de las cepas fueron monorresistentes Y 20% de los cultivos positivos demostraron multifármacoresistencia. La OMS en el año 2012 estimó para México una incidencia aproximada de 34% de casos de TB resistente a fármacos. El patrón de fármacorresistencia encontrado en nuestro estudio difiere con lo reportado a nivel nacional.



ABSTRACT

Tuberculosis is a reemerging public health problem worldwide remains the leading infectious cause of morbidity and mortality. WHO reports that a third of the world's population is infected by *Mycobacterium tuberculosis*. In Mexico 21.381 new cases of tuberculosis were recorded in any form in 2013. Special mention the phenomenon of drug-resistant tuberculosis that results in increased morbidity, mortality and economic cost. We review isolates obtained in the state public health laboratory (SEPS) in the period January 2007 to December 2013 in order to report positive isolates and describe the local phenomenon of resistance. A total of 2,772 samples were processed for culture, 119 isolates were positive (103 positive cultures for *M. tuberculosis* [86.3%], 4 for *M. gordonae*, 3 for *M. bovis*, *M. simiae* 2 for 1 positive culture for *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. species*, *M. peroenigrum*, *M. avium*, *M. tuberculosis* and *M. intracellulare* not). 78 crops were reported to be sensitive to all first-line drugs, 25 isolates showed monoresistance representing 60% of isolates with drug resistance (12 to pyrazinamide [48%], 8 to isoniazid, 3 streptomycin and 2 crops rifampicin) 7 isolates were resistant to 2 drugs and 8 crops multifármacoresistencia presented to demonstrate in vitro resistance to rifampin and isoniazid simultaneously. The distribution by age group was heterogeneous showing 2 peaks of higher incidence (40-44 and > 65 years with 20 and 21 cases respectively), the most affected was the male gender with 68 positive cases representing 58% of the samples and anatomical site most affected was the lung with positive sputum cultures 108 representing 90% of the isolates followed with 3 CSF and urine cultures with 2 positive cultures among others. Of all cultures were positive 4.29% being the most prevalent microorganism *M. tuberculosis* with 86.3%. 78 cultures were sensitive to all drugs (65.5%) and 41 showed resistance (34.5%). In turn, 60% of the strains were monoresistant And 20% showed positive cultures multifármacoresistencia. WHO in 2012 it estimated for Mexico an incidence of 34% of cases of drug-resistant TB. The pattern of drug resistance found in our study differs from that reported nationally.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública reemergente a nivel mundial, que si bien ha sido combatido de manera enérgica, se considera la principal causa infecciosa de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*.¹

Si bien, los datos reportados por la OMS sugieren avances importantes en el combate contra ésta enfermedad (tabla 1), aún el número de muertes por TB es inaceptablemente elevado, dado que la mayoría de ellas son evitables.¹

Tabla 1. Avances reportados por la OMS en el combate contra la tuberculosis. □

- Disminución de las tasas de incidencia de Tuberculosis en las seis regiones de la OMS (2% al año).
- Disminución en la tasa mundial de mortalidad por TB en un 45% en el año 2012 en comparación con 1990 (La meta de reducir la mortalidad en un 50% para 2015 es alcanzable).
- Dos regiones de la OMS (algunos países de América y Pacífico Occidental) han alcanzado las metas de 2015 con respecto a la reducción de la incidencia, la prevalencia y la mortalidad.
- De los 22 países con gran carga de tuberculosis, que representan 80% de los casos mundiales, 7 alcanzaron todas las metas de 2015 con respecto a la reducción de la incidencia, la prevalencia y la mortalidad. ○

Fuente: Informe mundial sobre la tuberculosis 2014 OMS.¹

Sin embargo, el panorama es desalentador en muchas regiones del mundo, por ejemplo, algunos países de Europa y África no están ni cerca de conseguir las metas establecidas, esto como consecuencia de la escasez de recursos, los conflictos, la inestabilidad y la epidemia generalizada de VIH.¹

A detalle, los fracasos por lograr el control y/o erradicación de los casos nuevos así como la mortalidad asociada a tuberculosis recaen en las deficiencias de los sistemas nacionales de vigilancia epidemiológica, como ejemplo, alrededor de 3 millones de personas que contrajeron la TB en el año 2012 pasaron inadvertidos a los sistemas nacionales de notificación. Otros factores contribuyentes son la falta en el suministro de medicamentos de calidad y la ampliación de la capacidad de los diversos países para ofrecer tratamiento y atención eficaces, en especial en los casos de Tuberculosis multidrogorresistente, así como la cobertura del TAR para los pacientes con TB-VIH seropositivos y la ampliación de la cobertura de la profilaxis de la TB entre las personas con VIH.¹ En entornos con recursos limitados, con una alta prevalencia de la tuberculosis e infección por el VIH, se estima que el 30% de todos los pacientes con tuberculosis y más del 90% de las personas con tuberculosis multidrogorresistente y extremadamente resistente a los medicamentos antituberculosis no reciben un diagnóstico.³

Es importante recalcar que éstas acciones implican gastos e inversiones estratosféricas pues se estima que en los años 2014 y 2015 se requeriría una inversión de US\$ 7000-8000 millones anuales para una respuesta completa (con exclusión de la investigación y desarrollo de nuevos productos diagnósticos, medicamentos y vacunas) a la epidemia de TB en los países de ingresos bajos y medios. La financiación en el año 2013 fué de aproximadamente US\$ 6000 millones.¹

Con respecto a los casos de tuberculosis multidrogorresistente (TBMDR), las regiones donde se concentran el mayor número de casos se encuentran en Europa Oriental y Asia Central, donde hay países en los que más del 20% de los nuevos casos de TB y más del 50% de los casos tratados de TB con anterioridad tienen TBMDR (las encuestas sobre farmacorresistencia y la vigilancia continua de los casos de TB notificados indican que el 3.6% de los nuevos casos de TB y el 20% de los tratados de TB con anterioridad presentaban tuberculosis.¹ En 2012 se detectaron 94,000 pacientes candidatos al tratamiento para TB-MFR: 84,000 con

TB-MFR confirmada (es decir, con resistencia tanto a la rifampicina, el fármaco antituberculosis más potente, como a la isoniazida), más 10,000 con resistencia a la Rifampicina detectada con la prueba Xpert® MTB/Rifampicina. Esto representa un aumento del 42% en el número de casos detectados candidatos a ese tratamiento, en comparación con 2011. Los mayores incrementos entre 2011 y 2012 se produjeron en la India, Sudáfrica y Ucrania.¹



CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

La Tuberculosis se define como la enfermedad infectocontagiosa generalmente crónica, producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. Tuberculosis*, *M bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. Canettii*, *M. Caprae* y *M. pinnipedii*) que afecta el parénquima pulmonar o cualquier otro órgano, que se transmite del enfermo bacilífero al sujeto sano por inhalación de material infectante, de la madre infectada al producto, la ingestión de leche contaminada, contacto con personas o animales enfermos por dichos microorganismos, de presentación clínica tanto pulmonar como extrapulmonar y que es prevenible y curable.^{4,11}

1.1 Conceptos y definiciones

El género *Mycobacterium*, dentro de la familia *Mycobacteriaceae*, comprende bacterias aeróbicas gram positivas débiles, ácido alcohol resistentes, inmóviles, no esporuladas. Se encuentran incluidas en el orden de los actinomycetales con los géneros *nocardia* y *corynebacterium* con las cuales comparte ciertas características como tener un alto contenido genómico de Guanina+Citocina en el ADN además de ser capaces de producir ácidos micólicos como componentes principales de la pared celular. *M. tuberculosis*, *M. Africanum* y *M. Canetti* son los miembros del complejo *M. Tuberculosis* que infectan exclusivamente a los seres humanos. Además, existen micobacterias no tuberculosas que infectan al hombre con un rango de hospederos más amplio.⁴

En el caso particular de infección por *M. bovis*, ésta produce tuberculosis humana principalmente por consumo de productos lácteos no pasteurizados, además de algunos casos en los que se ha reportado transmisión del patógeno por la exposición a animales infectados.⁴

Las infecciones por micobacterias no tuberculosas están consideradas como una enfermedad re-emergente; incremento que ha sido independiente de la epidemia por la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. En general, micobacteria no tuberculosa es un término empleado para definir a todas las demás especies de bacilos ácido alcohol resistentes.¹²

Existen más de 120 especies reconocidas que comparten varias características en común: Son patógenos facultativos, sin evidencia actual de que exista transmisión de persona a persona, con una distribución mundial en el caso de algunas especies y otras localizadas en ciertas zonas geográficas bien delimitadas, el tratamiento puede implicar un reto y el mecanismo fisiopatogénico no está bien dilucidado.¹²

En general, estos microorganismos originan infección pulmonar en más del 90% de los casos, el resto de los órganos afectados incluyen los ganglios linfáticos, piel, tejidos blandos y el sistema óseo. Existen pocos casos reportados de afección en sistema nervioso central, queratitis, y otitis media.¹² Las micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* así como las principales especies atípicas según la clasificación de Woods y Washington se mencionan en la tabla 2.

Tabla 2.- Micobacterias del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y principales especies atípicas (clasificación de Woods y Washington).	
Complejo <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Micobacterias atípicas
<i>M. Tuberculosis</i>	<i>M. avium intracelulare.</i>
<i>M bovis</i>	<i>M. kansasii.</i>
<i>M. africanum</i>	<i>M. scrofulaceum.</i>
<i>M. microti</i>	<i>M. Hemophilum.</i>
<i>M. Canettii</i>	<i>M. marinum.</i>
<i>M. Caprae</i>	<i>M. malmoense.</i>
<i>M. pinnipedii</i>	<i>M. fortuitum.</i>
Fuente: Bergey´s Manual Of System Bacteriology. Robert S. Breed. 7ma edición. 1957.	

1.2 Estructura de *Mycobacterium Tuberculosis*

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Bacilo aerobio obligado, inmóvil, de crecimiento muy lento el cual no produce cápsula de polisacáridos. Su envoltura celular es poco usual.⁴ Parte del interior hacia el exterior, presenta una membrana citoplásmica cubierta por una capa extensa de peptidoglicanos unidos a polisacáridos, los cuales se encuentran esterificados con los ácidos micólicos y constituyen el 60% del peso de la pared celular. Están formados por lípidos libres, glucolípidos y peptidoglucolípidos; lo cual le brinda una apariencia cerosa, le confiere a su vez una alta hidrofobicidad, resistencia a detergentes, a un buen número de antibióticos, a las tinciones habituales y además le da afinidad por la tinción ácido alcohol resistente de Ziehl Neelsen y Kinyoun.⁴

Las cadenas de polipéptidos son los componentes de la pared celular que funcionan como antígenos y desencadenan o favorecen la respuesta inmune celular del huésped (de éstos se sintetizaron los derivados proteicos purificados o prueba PPD). Los ácidos micólicos forman complejos con apariencia acordonada al unirse con los carbohidratos, los sulfolípidos presentes inhiben la fusión fagolisosomal y a menudo se consideran indicadores de cepas virulentas.⁴

1.3 Epidemiología

La cifra estimada de casos nuevos en el año 2013 fue de 9 millones de personas con tuberculosis (126/100,000 habitantes) y 1.3 millones de personas murieron por esta causa.¹

1.3.1 Datos en México

En México se diagnosticaron en el año 2010 más de 18 mil nuevos casos y cerca de 2000 defunciones por ésta causa.²¹ Para el año 2013, los datos provenientes de la Plataforma Única de información de la Dirección General de Epidemiología arrojaron 21,381 casos registrados a nivel nacional de tuberculosis en cualquiera de sus formas.¹¹ De éstos, 19,738 casos (92.3%) correspondieron a casos nuevos (lo

cual corresponde a un 85.6% de los casos nuevos estimados para México por la OMS), 499 casos (2.3%) fueron clasificados como reingresos, 1,026 casos (4.8%) clasificados como recaída, 92 casos (0.4%) como fracaso a tratamiento y 26 casos (0.1%) como casos ignorados.¹⁷ La localización anatómica de los aislamientos se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Casos de Tuberculosis según su localización anatómica en México 2013.
1.- Tuberculosis Pulmonar: 81.7% 2.- Tuberculosis Ganglionar: 5.3%. 3.- Tuberculosis Meníngea: 1.4% 4.- Otras: 11.7%.
Fuente: Plataforma Única de Información/SUIVE/DGE/SS preliminar 2013.

El 84% de todos los pacientes con Tuberculosis fármacorresistente reportados en el año 2013 presentaron al menos una comorbilidad entre las cuales destacaron la diabetes mellitus 2 (20% en nuestro país en comparación con 49% en la literatura estadounidense), la desnutrición (15%), infección por VIH/SIDA (10%) y el alcoholismo (8%).¹¹ Otras enfermedades relacionadas son drogadicción (5%), hipertensión arterial sistémica (4%), tabaquismo (3%), y Enfermedad Renal Crónica (2%).^{3,11}

La distribución de los casos a nivel nacional es heterogénea. Más del 90% de todos los casos de tuberculosis fármacorresistente se concentran en los estados de Tamaulipas, Veracruz, Baja California, Nuevo León, Chiapas, Puebla, Guerrero, Chihuahua, Coahuila, Oaxaca, Hidalgo, Sinaloa, Sonora, Morelos, Baja California Sur y Colima. El resto de las entidades son denominadas como áreas de mediana o baja prioridad según la incidencia.¹⁷

Ponce de León et al, en su estudio titulado "Tuberculosis y Diabetes en el sur de México" encontró una amplia relación entre el diagnóstico de diabetes mellitus y

tuberculosis, esto al estudiar una cohorte de 775 pacientes de los cuales 581 presentaban ambas enfermedades, estimando un riesgo 6.8 veces mayor de padecer tuberculosis en las personas con diabetes en comparación con los pacientes que no tenían tal diagnóstico.¹⁰

Las cifras de casos nuevos con Tuberculosis fármacorresistente en el país ascienden considerablemente. En el año 2000 fueron reportados 29 casos en comparación con 225 casos en el año 2013.¹⁷ Los tipos de fármacorresistencia se enumeran en la tabla 4.

Tabla 4. Tipo de resistencia y distribución por género del total de los casos de tuberculosis en México reportados en el año 2013.

Tipo de resistencia.	Número de casos.	Género	
		Hombre	Mujer
MFR	595	67%	33%
XDR	11	11%	36%
Polirresistente	125	67%	33%
Monorresistente	104	62%	34%
TOTAL	835	66%	34%

Fuente: Plataforma Única de Información/SUIVE/DGE/SS preliminar 2013.

1.3.2 Nuestro Estado

En el estado de Aguascalientes, el número de casos nuevos reportados en el año 2013 fue de 100, siendo de éstos 49 casos baciloscopia (BK) positivos +++, 33 BK dos cruces y 18 casos BK +. De éstos, solo dos casos tenían inicio del tratamiento.¹⁷

En la actualidad, no se conoce de manera precisa el tipo de aislamientos clínicos, los sitios anatómicos, la distribución geográfica ni el perfil de drogossensibilidad y farmacorresistencia prevalente en nuestro estado.

Las características epidemiológicas de la infección por micobacterias no tuberculosas se desconocen. Es sabido que estos microorganismos se encuentran

dispersos en cualquier parte del ambiente, aislándose de tierra, agua, polvo, leche, y algunos animales que funcionan como hospederos.¹²

1.4 Fisiopatogenia de la infección por *M. Tuberculosis*

Los pacientes con tuberculosis pulmonar activa son la fuente de infección. En más de 90% de las personas infectadas con *M. tuberculosis*, el patógeno está contenido como una infección latente. Algunos estudios sugieren que existe la posibilidad que algunos individuos adquieran y eliminen la infección aguda por *M. tuberculosis*. El riesgo de presentar enfermedad activa es aproximadamente de 5% en los 18 meses posteriores a la infección inicial y existe un 5% de riesgo permanente de desarrollar la infección en el resto de la vida. Se estima que aproximadamente 2 billones de personas en el mundo tienen la infección latente y están en riesgo de presentar reactivación. La Infección latente contenida reduce el riesgo de presentar reinfección sobre la exposición repetida, mientras que la tuberculosis activa incrementa el riesgo de un segundo episodio de tuberculosis si existe reexposición al patógeno.³

La infección primaria ocurre habitualmente por inhalación del microorganismo en aerosoles de una persona infectada. Las micobacterias son opsonizadas por moléculas de complemento (principalmente C3b), inmunoglobulinas (IgG), proteína de unión a manosas (MBP) y el factor surfactante A (SPA). Esto permite a la bacteria ingresar al macrófago de manera eficiente. La replicación ocurre inicialmente en vías aéreas terminales dentro de células fagocíticas en los bronquiolos pequeños y los alveólos originando la lesión primaria o tubérculo.⁴ Los macrófagos distribuyen éstos complejos a otras áreas pulmonares y a ganglios linfáticos regionales. A nivel pulmonar, las células T activadas producen citosinas tales como IFN- γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El IFN- γ es esencial para la activación de los macrófagos, que producen óxido nítrico, que contribuye fundamentalmente en el control de la infección. Una vez que se establece la respuesta inmune celular, el número de bacterias disminuye y se desarrollan

granulomas.⁴ La caseificación consiste en la licuefacción de un tubérculo maduro, con la formación subsecuente de una cavidad en la que los bacilos se multiplican.⁴

Los principales factores de riesgo que se asocian a infección por tuberculosis son el contacto cercano con pacientes con tuberculosis pulmonar, lactantes y niños menores de 4 años, las personas que se encuentran durante procedimientos médicos en personas con tuberculosis activa, la infección por VIH, estados de inmunosupresión etc.⁵

1.5 Manifestaciones clínicas

Alrededor del 10% de los individuos infectados desarrollan enfermedad activa en el transcurso de los primeros 48 meses posteriores a la primoinfección. La tuberculosis primaria ocurre por definición en aquellos individuos que se exponen por primera vez al patógeno, regularmente es un cuadro clínico leve y en ocasiones asintomático. Las manifestaciones clínicas clásicas de la tuberculosis pulmonar incluyen tos crónica, expectoración, hiporexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración vespertina y en ocasiones hemoptisis. La tuberculosis extrapulmonar ocurre en el 10 al 42% de los pacientes, en función de la raza o el origen étnico, la edad, la presencia o ausencia de enfermedad subyacente, el genotipo de la cepa de *M. tuberculosis*, y el estado inmunológico del paciente.³

La tuberculosis extrapulmonar puede afectar a cualquier órgano y cursa con manifestaciones clínicas diversas, por lo que requiere un alto índice de sospecha. Las formas de tuberculosis extrapulmonar por frecuencia son: pleural, ganglionar, peritoneal, genitourinaria, miliar, meníngea, ósea y otras. Para el diagnóstico debe interrogarse antecedente de contagio, exámenes de laboratorio, gabinete, histopatológicos, reacción a la prueba de PPD y biología molecular.³

Los pacientes que presentan infección con VIH/SIDA y tuberculosis activa, las manifestaciones clínicas y el tratamiento representa un desafío. Es conocido que

al poco tiempo después de la infección por virus VIH aumenta el riesgo de tuberculosis activa aunque cabe señalar que las manifestaciones de la tuberculosis pulmonar en esta etapa son similares a las de las personas con serología negativa para VIH. Cuando el paciente se encuentra con infección por VIH/SIDA con conteo de CD4 menos a 200 células, las manifestaciones de tuberculosis pueden ser atípicas, presentando derrame pleural, linfadenopatía hiliar, y otras formas extrapulmonares en hasta el 50% de los pacientes.³

Las entidades clínicas producidas por micobacterias atípicas son principalmente linfadenitis, la cual se caracteriza por ser un padecimiento indolente cuya manifestación clínica predominante es la aparición de adenopatías localizadas en el cuello, región submandibular o periauricular de predominio unilateral, indoloras y originadas principalmente por *M. avium complex (MAC)*, *M. scrofulaceum*, *M. Malmoense* y *M. hemophilum*.¹²

El mecanismo mediante el cual se desencadena ésta enfermedad no es claro, sin embargo actualmente se acepta que la infección ocurre por contigüidad desde la cavidad oral y la faringe. Para el diagnóstico se requiere biopsia con estudios de histopatología y cultivos de los ganglios afectados y el tratamiento consiste en escisión quirúrgica y para los pacientes con alto riesgo de drenaje hacia los senos maxilares o el plexo braquial se indica doble esquema de antibióticos a base de claritromicina y rifamicina tópica. La administración de rifampicina o etambutol puede ser benéfica en casos resistentes.¹²

Las infecciones osteoarticulares afectan tendones, bursas, hueso y toda la superficie articular, son principalmente producidas por *M. hemophilum* y *M. Fortuitum*. El cuadro clínico consiste en dolor articular, rigidez, flogosis además de manifestaciones sistémicas como fiebre, anorexia, pérdida de peso y en algunas ocasiones existe supuración desde la cavidad articular. Las recomendaciones acerca del tratamiento incluyen combinación de antibióticos según los resultados del antibiograma así como desbridamiento quirúrgico. Finalmente, la infección en

piel y tejidos blandos es ocasionada principalmente por *MAC*, *M. kansasii*, *M. Xenopi* y *M. Marinum*. Resulta de la exposición a suelo, agua o dispositivos médicos contaminados. Los signos y síntomas iniciales son inespecíficos y posteriormente los pacientes pueden presentar eritema, inflamación y dolor de la región con algunas lesiones de tipo papulonodular.¹²

Los elementos clave en el diagnóstico de la afección cutánea por micobacterias atípicas consiste en la historia de exposición a fuentes de infección, el estudio histopatológico con presencia de inflamación granulomatosa característicamente no caseificante y finalmente el cultivo. Doxiciclina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Claritromicina y rifampicina son los principales fármacos antimicrobianos recomendados.¹²

1.6 Infección latente

La infección latente se define como cualquier persona infectada con *M. tuberculosis* sin manifestaciones clínicas que puede evolucionar a enfermedad por tuberculosis y generalmente presentan reacción a prueba con tuberculina.³

Con respecto a su diagnóstico, cuando existe infección latente la detección y el tratamiento están indicados para ciertos grupos en los que la prevalencia de la infección latente es alta (por ejemplo, las personas extranjeras nacidas en regiones donde la tuberculosis es endémica), aquellos en los que el riesgo de reactivación de la enfermedad es alta (por ejemplo, pacientes con infección por VIH, diabetes y los pacientes que reciben terapia inmunosupresora), así como los que tienen ambos factores (por ejemplo, los últimos contactos de pacientes con tuberculosis).³

La infección latente se puede diagnosticar, ya sea con una prueba de la tuberculina o un ensayo de liberación de interferón-gamma para diversos grupos de edad y de riesgo, esto en base a las recomendaciones emitidas por los

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés), el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido, y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. La prueba de la tuberculina es menos costosa y por lo tanto, se prefiere en las regiones de bajo nivel económico y en los países en vías de desarrollo.³

El escrutinio en nuestro país se recomienda en todas las personas con factores de riesgo para desarrollar tuberculosis, los lactantes y niños menores de 4 años, los contactos cercanos, familiares o de congregaciones, las personas que se encuentran durante procedimientos médicos en personas con TB activa y todas las personas nombradas por el paciente como contactos cercanos durante el periodo de infectocontagiosidad.⁵

Además como parte de la práctica médica nacional, el escrutinio de tuberculosis tiene alta prioridad en todas las personas con los factores de riesgo antes señalados, esto en base a la epidemiología local y en los sitios con alta concentración de individuos (indígenas, internos en centros de rehabilitación social, migrantes etc).⁵

A su vez, se deberá hacer búsqueda intencionada de infección por *M. tuberculosis* entre la población que demanda atención de los servicios de salud y en aquellas personas mayores de 15 años que presenten tos inexplicable con expectoración durante 15 días o más, acompañado de astenia, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, anorexia, diarrea, caquexia y hemoptisis.⁶

La prueba de tuberculina (PPD) es tan sensible como el ensayo de liberación de interferón gamma pero menos específica.³ Se considera positiva con ≥ 5 mm, de acuerdo a diversas características propias a cada paciente (Tabla 5).

Tabla 5.- Características epidemiológicas, demográficas y comorbilidad de los pacientes en escrutinio para tuberculosis mediante prueba de tuberculina.
1.- Contacto estrecho con un paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa.
2.- Co-infección con VIH independientemente del estadio clínico.
3.- Otras condiciones de inmunocompromiso (diabetes, desnutrición)
4.- Uso de corticoesteroides sistémicos (*prednisona 15 mg durante un mes o más tiempo).
5.- Historia de trasplante de órganos o de otra terapia de inmunosupresión.
6.- Hallazgos sugestivos mediante estudio de imagen (radiografía de tórax) de TBP inactiva.
7.- Hallazgos clínicos o radiográficas sugestivos de tuberculosis activa.
Fuente: Guía de referencia rápida CENETEC para el diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar.

La prueba de tuberculina se considera positiva cuando mide 10 mm o más solo en ausencia de los criterios y características mencionados en la tabla 5.

Si la prueba de tuberculina inicial es negativa, puede realizarse una segunda prueba entre 7 a 21 días después. Si ésta segunda determinación es negativa el paciente se considera no infectado y si resulta positiva deberá clasificarse como paciente infectado y considerarse para inicio de tratamiento antituberculosis.⁵

El ensayo de liberación de interferón gamma es específico para infección por *M. tuberculosis*, promete mayor eficacia en la identificación de personas infectadas y toma un papel en los casos de tuberculosis latente. Tiene como utilidad principal como auxiliar diagnóstico en los casos en los que se diagnostica tuberculosis no confirmado por bacteriología, esto aunado a otros factores como el antecedente epidemiológico, el cuadro clínico, el estudio radiológico o histopatológico así como la prueba de tuberculina.⁶

Para el diagnóstico en general de micobacterias atípicas se dispone de técnicas como la microscopía y el cultivo utilizando medio líquido y sólido a diferentes temperaturas puesto que algunas especies como *M. hemophilum*, *M. marinum* y *M. ulcerans* requieren temperaturas más bajas. Por éste motivo todas las muestras

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

para cultivo deben ser cultivadas entre 35 a 37°C. Las pruebas para fenotipificación incluyen cromatografía líquida, análisis de ácidos micólicos así como ensayos moleculares.¹²

1.7 Diagnóstico de tuberculosis activa

En la actualidad, la microscopía de esputo (baciloscopía) y el cultivo en medio líquido con pruebas de susceptibilidad a fármacos se recomiendan como métodos estándar para el diagnóstico de la tuberculosis activa. El uso de un medio de cultivo sólido es más rentable en los países con escasos recursos. El ensayo de liberación de interferón-gamma y las pruebas cutáneas de tuberculina no tienen ningún papel en el diagnóstico de la enfermedad activa.³

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, los estudios de imagen y el examen histopatológico de muestras de biopsia complementan estas evaluaciones. Actualmente se cuenta con la prueba de diagnóstico molecular llamada ensayo Xpert MTB / Rifampicina la cual detecta bacterias del complejo *M. tuberculosis* en un lapso de 2 horas con una sensibilidad mucho mayor que la de la microscopía del frotis de esputo o tejido. En los pacientes infectados por el VIH, la prueba tiene una tasa de detección de casos que se incrementa en un 45%, en comparación con la baciloscopia. Este ensayo molecular tiene el potencial de mejorar el desempeño de los programas nacionales contra la tuberculosis.³

1.7.1 Detección por baciloscopia

Es el procedimiento de diagnóstico más útil por ser el más barato, simple, rápido y específico, esto en los pacientes con TB pulmonar. Se deben obtener 3 muestras de esputo de cualquier caso probable de tuberculosis de acuerdo a la siguiente normativa:

1.- La primer muestra deberá ser tomada al primer contacto en la unidad de salud, por personal de salud o en la comunidad.

2.- La segunda muestra deberá recolectarse por la mañana de siguiente día hábil.

3.- Tomar de manera opcional y deberá ser entregada cuando se entrega la segunda muestra.

La finalidad de recolectar la muestra de esputo es demostrar la presencia del bacilo mediante la tinción Ziehl-Neelsen (ZN). Su identificación por examen microscópico es factible en todos los ámbitos, y debe realizarse en laboratorios que mantengan altos estándares de calidad.

A pesar de sus amplios beneficios, más del 30 a 40% de los pacientes tienen baciloscopias negativas y en realidad cursan con TBP activa.⁷ Otros autores reportan una sensibilidad de la baciloscopia tan variable en rangos que van desde el 30 al 80% según las series, con un límite de detección del orden de 10^3 a 10^5 microorganismos por mililitro de muestra.⁸ La sensibilidad de la baciloscopia para las muestras no pulmonares es de 30.2% aproximadamente.⁶

La tinción de auramina-rodamina (microscopía por fluorescencia) tiene especificidad semejante a la tinción ZN, con la ventaja de ser más rápida y 10% más sensible que la microscopía directa. Sin embargo actualmente es un método poco empelado en nuestro país junto con el GeneXpert, pruebas que lamentablemente solo se realizan en centros especializados del tercer nivel de atención.

1.7.2 Cultivo de micobacterias

Es el método más sensible para el diagnóstico de tuberculosis con aproximadamente un 75% de sensibilidad para las muestras pulmonares, incluso en medio bifásico incrementa hasta un 95%. No obstante el rendimiento de ésta técnica disminuye significativamente para las muestras no pulmonares, reportándose en la literatura hasta un 8.4% de positividad lo cual confiere un bajo rendimiento. La principal desventaja de ésta técnica es el tiempo en el que se tienen los resultados.⁶

Si bien ésta técnica produce resultados en un tiempo mayor, es más sensible que la baciloscopia como método de demostración del patógeno. Si se considera el total de casos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente, la baciloscopia detecta el 70-80% y el cultivo el 20-30% restante. Puede evidenciar un mínimo de 10 a 100 bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) presentes en una muestra, si es realizado en forma adecuada. Además, permite detectar los casos de tuberculosis antes de que lleguen a ser infecciosos (vease anexo 1).⁹

Entre los casos de tuberculosis extrapulmonar, el aporte del cultivo en el diagnóstico es muy variable según la localización de la patología.⁹ Las indicaciones de cultivos para el diagnóstico de infección por tuberculosis y/o micobacterias atípicas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6.- Indicaciones para la toma de cultivos en búsqueda de micobacterias.
1.- Caso de sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar con una serie de baciloscopias de expectoración o esputo negativas.
2.- En casos de sospecha de tuberculosis extrapulmonar (ganglionar o genitourinaria).
3.- Pacientes con antecedente de infección por VIH en los cuales se tengan BK negativas.
4.- En niños o adolescentes con sospecha de tuberculosis.
5.- Ser contacto sintomático de paciente con tuberculosis multifármacorresistente.
6.- Abandono a tratamiento primario e inicio de retratamiento.
Fuente: Estándares para la Atención de la Tb en México. CENAVECE-SS.gob.mx 2009.

El cultivo de micobacterias también se realiza durante el control del tratamiento en los casos de tuberculosis crónica o con baciloscopia positiva en el control del segundo mes de quimioterapia o en un control posterior además de los casos diagnosticados con baciloscopia negativa y que convierten a positiva su baciloscopia durante el tratamiento así como en la vigilancia de la resistencia a drogas antituberculosis.⁹

La forma correcta para realizar el cultivo que aporte un resultado confiable parte de la recolección adecuada de la muestra, su transporte (solución salina estéril, evitando el formol) y su procesamiento.⁶

Mediante el cultivo es posible hacer que los bacilos presentes en las muestras de los pacientes se multipliquen *in vitro*, hasta que se muestren formando colonias en un medio sólido, turbidez en un caldo o hasta que algún sensor incorporado en el medio cambie de color o emita fluorescencia cuando el bacilo consume O₂ o libera CO₂.⁹

Existen micobacterias ambientales que pueden sobrevivir fuera del hospedador, si las condiciones no son extremas, pero los integrantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* tienen menor resistencia. De tal manera, la probabilidad de hacerlos reproducir en cultivo aumenta con la rapidez que se siembre la muestra de la lesión del paciente. Por éste motivo, la demora es muy crítica cuando el número de bacilos es escaso o cuando el pH de la muestra (el bacilo de la tuberculosis sobrevive y se multiplica a un pH cercano al neutro) es desfavorable para la sobrevivencia del patógeno, como en el caso de lavados gástricos y orina. Cabe señalar que la postergación de la siembra de muestras de esputo que contienen alto número de bacilos pueden ser útiles pues se han obtenido cultivos positivos que fueron sembrados hasta 15 días después de su recolección. La luz solar, la desecación y el calor son condiciones micobactericidas. En cambio, el bacilo resiste a temperaturas muy bajas y su

viabilidad puede ser preservada durante plazos crecientes entre los 2-4°C y -70°C.⁹

1.- Resistencia del bacilo a agentes decontaminantes:

Todos los integrantes del complejo *M. tuberculosis* y la mayoría de micobacterias no tuberculosas proliferan muy lentamente. En condiciones favorables de laboratorio, el bacilo de la tuberculosis se divide cada 18 a 24 horas. Las secreciones del aparato respiratorio que han atravesado las vías altas, la orina por el paso de la uretra, las muestras de tracto gastrointestinal y las lesiones superficiales de piel contienen flora habitual o contaminante que se multiplica cada 15 a 60 minutos. Por ésta razón, no es posible aislar el bacilo de la tuberculosis inoculando estas muestras directamente en placas con medios de cultivo y seleccionando colonias por su morfología pues con éste procedimiento, los gérmenes comunes acompañantes ocupan el medio de cultivo en pocas horas impidiendo que aparezca el bacilo de tuberculosis. Las micobacterias pueden resistir a ciertos desinfectantes como el cloruro o bromuro de cetilpiridino y el trifosfato de sodio que pueden ser utilizados para el transporte de las muestras durante un tiempo prolongado. Por el contrario, son letales para el bacilo algunos conservantes como fenol, formol o deformaldehído. Para homogeneizar las muestras densas como los esputos y eliminar la flora acompañante se utilizan bases fuertes, generalmente hidróxido de sodio (NaOH) determinando previamente la cantidad de la base y el tiempo de exposición.⁹

2.- Concentración de los bacilos:

El volumen que puede ser inoculado en cada tubo, placa o botella con medio de cultivo es de 0.1 a 0.5 ml. Para concentrar en ese inóculo la mayor parte de BAAR presentes en una muestra es necesario sedimentarlos por centrifugación u otro proceso efectivo e inocuo de precipitación. Cuando la fuerza que se aplica para precipitar es insuficiente se pierden muchos bacilos en el sobrenadante lo que disminuye el rendimiento de la prueba para la detección de bacilos.⁹

3.- Nutrientes en los medios de cultivo:

El bacilo de tuberculosis puede crecer utilizando glicerol como fuente de carbono y asparagina e iones de amonio como fuente de nitrógeno y micronutrientes. Otro componente clave para el desarrollo del bacilo es la albúmina, habitualmente incorporada en los medios de cultivo. El caldo y agar enriquecido favorecen el desarrollo de las micobacterias pero también de la flora contaminante, por éste motivo se agrega una mezcla con antibióticos inocuos para las micobacterias que contribuyen a impedir el desarrollo de los gérmenes contaminantes. Adicionar tanto el caldo como el agar es principalmente útil cuando se sospecha en una muestra con bajo número de bacilos, por ejemplo, en todas las muestras extrapulmonares.⁹

4.- Condiciones y tiempo de incubación:

El bacilo de la tuberculosis se ha adaptado a sobrevivir a la temperatura corporal del hombre y en la oscuridad. Se multiplica mejor cerca de los 37°C, la velocidad de desarrollo disminuye al alejarse de esa temperatura, muy difícilmente crece por debajo de los 34 °C y puede morir por encima de los 40°C. La luz solar (UV) es perjudicial para su sobrevivencia.⁹ Los factores que intervienen en el tiempo en el que el cultivo resulta positivo para la detección de micobacterias se mencionan en la tabla 6.

Tabla 7.- Factores que intervienen para el desarrollo óptimo en el cultivo de micobacterias.	
1.-	Método de descontaminación utilizado.
2.-	pH del inoculo posterior al tratamiento.
3.-	Riqueza en nutrientes del medio de cultivo.
4.-	Presencia o no de sensor que hace evidente el desarrollo del patógeno antes de ser visible.
Fuente: Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. 2008.	

Además de los factores mencionados anteriormente, existen algunas características propias del bacilo que intervienen en el rendimiento y sensibilidad

del cultivo, entre éstas destaca la cantidad del inóculo, el tiempo de administración de medicamentos antituberculosis si fuese el caso así como la cepa del bacilo aislado.⁹

Existen cepas de bacilos y "clones" multirresistentes que ofrecen mayor dificultad para su desarrollo y multiplicación. Además, las muestras de pacientes con baciloscopia +++ evidencian desarrollo en las primeras 3 semanas promedio en medios a base de huevo y dentro de los primeros 10 días en medios más ricos. A su vez, las muestras de cultivos con pobre carga bacilar (no detectable por baciloscopia) muestran resultado positivo hasta entre 6 a 8 semanas después de la siembra en cultivos de agar-caldos enriquecidos y medio a base de huevos respectivamente.

El uso selectivo del cultivo y durante el control del tratamiento se muestra en el apartado de anexo.⁹

5.- Cuantificación del desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis*:

El desarrollo en medios sólidos es cuantificado utilizando una escala semicuantitativa que es reproducible, expresa la cantidad de bacilos detectados y permite evidenciar variaciones significativas de esa cantidad. Por lo tanto se puede considerar como factor indicativo de avance y evolución de la enfermedad. En el caso de los medios líquidos, el tiempo que demanda la detección del resultado positivo es, generalmente, indicativo del número de bacilos presentes en la muestra.⁹

Los CDC recomiendan que los laboratorios cuenten con equipos que permitan realizar análisis diagnóstico para micobacterias de manera rápida y eficaz. Estas recomendaciones incluyen la utilización de medios de cultivo tanto líquidos como sólidos para micobacterias.^{15,16}

El laboratorio estatal de salud pública (LESP) de Aguascalientes cuenta con un equipo BACTEC MGIT 960 de la compañía Becton y Dickinson™ para cultivo de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

micobacterias. El tubo empleado denominado BBL MGIT es un indicador de crecimiento micobacteriano enriquecido con el suplemento de crecimiento BACTEC MGIT y la mezcla antibiótica BBL MGIT PANTA está destinado para la detección y recuperación de micobacterias. El suplemento de crecimiento BACTEC MGIT se añade a cada tubo MGIT para proporcionar sustancias esenciales para el crecimiento rápido de micobacterias. El ácido oleico es usado por micobacterias tuberculosas para reacciones metabólicas. La albúmina presente actúa como agente protector al ligar ácidos grasos libres tóxicos para las micobacterias y la dextrosa provee una fuente de energía. La contaminación se reduce al adicionar el suplemento de crecimiento BACTEC MGIT/PANTA con función antibiótica antes de la inoculación de la muestra¹³. Contiene 7 ml de base de Caldo Middlebrook 7H9 modificado¹⁴,¹⁵. El medio de cultivo completo, con caldo de enriquecimiento OADC y mezcla antibiótica PANTA, es uno de los medios líquidos más utilizado para micobacterias. Todos los tipos de muestras clínicas, tanto pulmonares como extrapulmonares (excepto sangre y orina), pueden ser procesadas para el aislamiento primario.¹⁶

Una vez que es procesada la muestra, ésta se inocula en un tubo MGIT y se coloca en el instrumento BACTEC MGIT para el control continuo hasta obtener una lectura positiva o hasta el final del procedimiento de análisis.¹⁶

El principio de lectura consta de la presencia de un compuesto fluorescente el cual está incluido en silicona en la parte inferior de los tubos de 16 x 100 mm de fondo redondo. Éste compuesto fluorescente es sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el caldo. Inicialmente la cantidad de oxígeno disuelto apaga las emisiones procedentes del compuesto y se puede detectar muy poca fluorescencia. Posteriormente cuando existe desarrollo de microorganismos que respiran activamente, consumen el oxígeno y permiten que se detecte la fluorescencia.¹⁶

Los tubos que se introducen en el equipo BACTEC MGIT 960 son incubados continuamente a 37°C y éste controla los tubos cada 60 minutos para detectar un aumento en la fluorescencia. El análisis de la fluorescencia se utiliza para determinar si el instrumento detecta el tubo como positivo, es decir, que la muestra analizada contiene organismos viables. Cada tubo que el instrumento detecta como positivo contiene entre 10^5 hasta 10^6 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml). Los frascos de cultivo que permanecen negativos durante un mínimo de 42 días (máximo de 56 días) y que no muestran indicios de ser positivos se retiran del equipo como negativos y se esterilizan antes de ser desechados.¹⁶

Los tubos que tienen 6 semanas de incubación y que son reportados como negativos pero presentan características macroscópicas que sugieren la posibilidad de un resultado positivo (turbidez no homogénea, granulos pequeños o flóculos) se someten a un subcultivo, frotis ácido resistente y podrá considerarse como resultado positivo cuando el frotis así lo establece.

Éste sistema permite además realizar las pruebas de drogasensibilidad de micobacterias para Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomycinina.¹⁶

Una muestra positiva por el instrumento se determina utilizando el equipo BACTEC MGIT y se confirma mediante un frotis ácido alcohol resistente, cuando ésta es positiva el resultado se confirma como positivo y se deberá realizar un subcultivo del tubo BBL MGIT para hacer la identificación y tipificación (medio sólido Lowenstein).¹⁶

Si están presentes otros microorganismos además de bacilos ácido alcohol resistentes la prueba se reporta como positiva en el equipo, tinción de bacilos ácido alcohol resistente negativa y se interpreta como contaminación¹⁶. Además, por protocolo preestablecido, la muestra analizada con resultado positivo es referida al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE) para corroborar la tipificación.¹⁶

1.8 Tratamiento

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

El diagnóstico de la tuberculosis ha experimentado una rápida evolución en la última década. Aunque el cultivo sigue siendo el estándar como prueba diagnóstica y permite identificar la susceptibilidad a fármacos, actualmente existen pruebas diagnósticas basadas en ADN molecular que permiten que el diagnóstico sea más rápido y brindan una evaluación preliminar de sensibilidad a los medicamentos.¹⁸

El enfoque actual ideal de tratamiento es aquel que facilite el inicio oportuno del régimen farmacológico más eficaz para cada paciente de manera individualizada en función del aislamiento obtenido y el perfil de farmacoresistencia. La práctica ideal es aquella donde el cultivo inicial es analizado para descartar resistencia a los medicamentos de referencia; si los recursos son limitados, deberían al menos ser realizadas éstas pruebas para todos los pacientes que tienen antecedentes de tratamiento previo o el contacto previo con un paciente con historia de tuberculosis fármacoresistente.¹⁸

El objetivo del tratamiento es interrumpir la cadena de transmisión de *M. tuberculosis*, lograr la curación, prevenir las complicaciones asociadas y evitar la muerte. Para lograr éstos objetivos, se debe garantizar el abasto de medicamentos y su ingesta deberá ser supervisada por personas capacitadas.¹⁸

Una serie de ensayos clínicos llevados a cabo por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido y de los Servicios de Salud Pública de Estados Unidos entre 1948 y 1986 demostraron que la realización de un curso de 6 meses de tratamiento con múltiples fármacos podría conducir a una cura de la tuberculosis sensible a los medicamentos, con menos de una probabilidad del 5 al 8% de recurrencia. Cuando se produce una recaída, por lo general ocurre dentro de los 12 meses después de la finalización del tratamiento, lo que indica que la enfermedad fue tratada de manera incompleta. Estos ensayos mostraron que el uso de rifampicina aunado al tratamiento con isoniazida permitieron reducir el tiempo de tratamiento de 18 meses a 9 meses, y la adición de pirazinamida

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

durante los 2 primeros meses permitieron a su vez mayor acortamiento del tratamiento a 6 meses.¹⁸

El régimen de tratamiento estándar para la tuberculosis presumiblemente farmacosenible incluye una fase de inducción que consta de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (éste último se añade como protección contra la resistencia no reconocida a uno de los tres fármacos básicos). Una vez que la susceptibilidad a la isoniazida, rifampicina y pirazinamida se ha confirmado, el etambutol puede interrumpirse. En niños pequeños, este medicamento se omite con frecuencia si se reconoce el origen de la transmisión como caso de tuberculosis farmacosenible, porque los efectos tóxicos del etambutol en los niños están ampliamente demostrados. La fase de inducción es seguida por una fase de consolidación que consta de rifampicina e isoniacida durante otros 4 meses de tratamiento.¹⁸

La fase intensiva consta de 60 dosis con cuatro fármacos de administración diaria: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol o Estreptomina. La fase de sostén está conformada por 45 dosis con dos fármacos (Isoniazida y Rifampicina) a razón de 3 dosis por semana. Cuando el enfermo suspende el tratamiento por lo menos 30 días se considera abandono y deberá reiniciar el tratamiento primario bajo estricta supervisión médica.³

Después de los primeros 2 meses de terapia de combinación de fármacos, la mayoría de los pacientes ya no tienen bacilos en el esputo que puedan ser cultivados, pero muchos aún deben completar un tiempo adicional de 4 meses de tratamiento para evitar una recaída. El curso estándar de 6 meses de la terapia para la enfermedad sensible a los medicamentos es claramente mayor del tiempo del necesario para algunos pacientes. Por desgracia, ha resultado extremadamente difícil identificar qué pacientes pueden ser tratados con éxito por un tiempo más corto.¹⁸

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Estudios recientes sugieren que en muchos pacientes, las bacterias de *Mycobacterium tuberculosis* son secuestradas en compartimentos que son inaccesibles a la acción antibiótica; Esto podría explicar la pobre respuesta al tratamiento a largo plazo en algunos pacientes, a pesar de la eliminación de las bacterias en las muestras de esputo. Los principales candidatos para estos compartimentos secuestrados son el interior de granulomas, abscesos y cavidades. Los pacientes con enfermedad extensa y de larga evolución con frecuencia tienen un número importante de bacilos en dichos compartimentos. Estudios en monos, conejos y en pacientes con tuberculosis han utilizado un espectrómetro de masas de imagen especializada que provee información espacial acerca del grado de penetración de los medicamentos de tuberculosis en dichas lesiones. El grado de penetración varía entre los agentes. Por ejemplo, rifampicina y pirazinamida, los dos fármacos que más han contribuido a nuestra capacidad para acortar el tratamiento, penetran bien en focos caseosos. El moxifloxacino tiene distribución heterogénea en todo el granuloma, concentrándose en la periferia celular y sólo mínimamente penetra en el centro caseoso; esto puede explicar en parte la incapacidad para acortar el tratamiento en ensayos clínicos de regímenes que contienen moxifloxacino. Por lo tanto, la falta de esterilización con moxifloxacino puede ser atribuible a las características de la enfermedad o a la incapacidad del fármaco para matar las bacterias persistentes, o a ambos.¹⁸

La capacidad de los fármacos para penetrar en las lesiones puede ser importante en la determinación del efecto de los fármacos específicos para la duración del tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedad crónica de larga evolución y la destrucción del tejido sustancial en los cuales se encuentran un gran número de focos de tejido caseificante, áreas de mala vascularización, o ambos lo que puede resultar en una reducción del depósito de los fármacos en los tejidos afectados.¹⁸

Otra posible explicación para los pobres respuestas clínicas en algunos pacientes es los niveles de fármaco en suero antimicobacterianos inadecuada, ya que los niveles bajos de suero impiden aún más la capacidad de los fármacos para penetrar en focos infecciosos. Una de las causas de los bajos niveles de suero puede ser inadecuada absorción.¹⁸

En general, 16 a 49% de los pacientes no completan el régimen terapéutico. Las razones del fracaso en el tratamiento son variadas e incluyen las reacciones adversas a los medicamentos, el costo del tratamiento, el estigma y la creencia del paciente que la curación se ha logrado cuando los síntomas hayan desaparecido y las bacterias ya no pueden ser recuperados del esputo.¹⁸

En el caso de la tuberculosis multifármacorresistente, los esquemas se diseñan en conformidad con las pruebas de sensibilidad y resistencia, utilizando fármacos de primera línea con sensibilidad demostrada, además de medicamentos inyectables, alguna de las fluoroquinolonas, bacteriostáticos prales dentro de los cuales se incluyen etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, y finalmente medicamentos que tienen eficacia poco clara como la clofazimina, claritromicina, amoxicilina/ácido clavulánico, imipenem/cilastatina, administrados al menos 6 días a la semana, determinando la dosis en función del peso corporal y con una duración como mínimo de 18 meses después de la conversión documentada por el aislamiento negativo.¹⁸

1.9 Tuberculosis farmacorresistente

Mención aparte merece el fenómeno de la tuberculosis fármacorresistente. Ésta se define como aquella condición en la que *in vitro*, se confirma la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los medicamentos de primera y/o segunda línea.¹⁸

La Organización Mundial de la Salud estima que existen cerca de 600,000 casos nuevos cada año de multifármacorresistencia. Si bien no se conoce con

exactitud el número de casos con tuberculosis extremadamente resistente que existe, un cálculo conservador señala que por lo menos 19% de aquellos que padecen multifármacorresistencia son extremadamente resistentes.²

Se ha estimado que hay cerca de 310.000 casos nuevos de tuberculosis multirresistente, causadas por organismos resistentes al menos a isoniazida y rifampicina, entre los pacientes que fueron reportados con diagnóstico de tuberculosis en 2011, más del 60% de estos pacientes estaban en China, la India, la Federación de Rusia, Pakistán y Sudáfrica. Un total de 84 países han reportado casos de tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos, un subconjunto de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos con mayor resistencia a todas las fluoroquinolonas más cualquiera de los tres fármacos antituberculosos inyectables, kanamicina, amikacina y capreomicina.³

El estándar actual de primera línea para la prueba de susceptibilidad a fármacos es un sistema de cultivo líquido automatizado, el cual requiere de 4 a 13 días para los resultados. Ensayos comerciales de línea de sondas moleculares pueden dar resultados en 24 horas, una vez que han sido validados en contra del cultivo en fase líquida automatizado. Como se había mencionado, otro método actual y efectivo es el empleo de la prueba Genexpert RFI MTB el cual proporciona información precisa dentro de 2 horas acerca de la presencia de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* así como la presencia de resistencia a rifampicina. Esto habla en un gran porcentaje de tuberculosis multirresistente en aquellos entornos en los que existe una alta prevalencia de resistencia a los medicamentos, ya que la resistencia a rifampicina en ausencia de resistencia a la isoniazida es infrecuente, no obstante, La OMS recomienda realizar los procedimientos estándar para detectar la fármacorresistencia al mismo tiempo que ésta prueba.³

Las causas probables de fármacorresistencia están relación a factores como la prescripción de una dosis no suficiente, prescripción inadecuada, adición de un

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

fármaco suplementario con eficacia no demostrada así como la mala calidad de los medicamentos empleados, tratamientos incompletos y la falta de disponibilidad de los medicamentos.¹⁸

Otras pruebas de selección para la resistencia a las drogas incluyen el ensayo microscópico de observación de susceptibilidad a fármacos (MODS por sus siglas en inglés), el ensayo de nitrato reductasa, y métodos colorimétricos. El ensayo MODS detecta simultáneamente bacilos de *M. tuberculosis*, sobre la base de la formación de acuerdo a la resistencia tanto a isoniazida como a la resistencia a rifampicina. Sin embargo, la mayoría de estos métodos no están disponibles actualmente en los países en los que la tuberculosis es altamente endémica incluido nuestro país, y se estima que sólo el 10% de los casos de tuberculosis multirresistente son diagnosticados actualmente en todo el mundo y sólo la mitad de ellos reciben tratamiento adecuado.³

Cuando se sospecha *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente deben realizarse pruebas de sensibilidad *in vitro*; lo ideal es incluir antituberculoso de segunda línea, los cuales serán utilizados de acuerdo con esa sensibilidad. Los disponibles en México son ciprofloxacino, moxifloxacino y amikacina; son difíciles de encontrar capreomicina, etionamida, cicloserina y clofazimina. Cuando se demuestre resistencia únicamente a hidrazida del ácido nicotínico se utilizará rifampicina o rifabutina con pirazinamida y etambutol, en dosis intermitentes dos veces por semana después de haber dado tratamiento continuo durante 14 días por seis a nueve meses o cuatro meses después de que el cultivo se vuelva negativo. Cuando sólo haya resistencia a rifampicina la terapia durará sólo nueve meses, en los que se administrarán hidrazida del ácido nicotínico, estreptomina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, seguidos por hidrazida del ácido nicotínico, estreptomina y pirazinamida durante siete meses. Si se demuestra resistencia a hidrazida del ácido nicotínico y rifampicina (llamada multirresistencia) los tratamientos deben durar 24 meses después de que el cultivo se torne negativo, y consisten en el uso de un aminoglucósido (estreptomina,

amikacina o kanamicina) o capreomicina más una fluoroquinolona. Es imprescindible investigar recaída mediante el seguimiento de estos pacientes cada cuatro meses durante dos años.²⁰

1.9.1 Definiciones operacionales

Existen definiciones operacionales vigentes en el sistema de salud con el fin de estandarizar las acciones a realizar en los pacientes con sospecha de tuberculosis.⁶

Caso de tuberculosis: se define como aquella persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y se clasifica por bacteriología o estudio histopatológico en caso confirmado o no confirmado.

Caso de tuberculosis confirmado: Toda persona con cuadro clínico compatible con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar que cumpla, además con cualquiera de los siguientes criterios:

- 1.- Aislamiento de *M. Tuberculosis* por cultivo.
- 2.- Resultado positivo en la baciloscopia.
- 3.- Detección de genes de micobacterias por biología molecular (PCR o amplificación de RNA).

Casos de tuberculosis no confirmado: Toda persona con cuadro clínico compatible con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar sin confirmación por baciloscopia, cultivo o estudios de biología molecular pero que presentan criterios clínicos y de imagen.⁶

Acerca de la evaluación de la susceptibilidad y resistencia a los medicamentos antituberculosis, las siguientes definiciones operacionales fueron empleadas en nuestro estudio:

a).-Fármacorresistencia: Evidencia microbiológica en un aislamiento del complejo *M. tuberculosis* que no muestra sensibilidad *in vitro* a uno o varios fármacos antituberculosis de primera o segunda línea.

b).- Monorresistencia: Resistencia demostrada microbiológicamente a uno de los fármacos antituberculosis de primera línea.

c).- Polirresistencia: Resistencia confirmada por cepas de *M. tuberculosis* a más de un medicamento antituberculosis, con excepción de Isoniazida y Rifampicina simultáneamente.

d).- Multifármacorresistencia: Resistencia confirmada a los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a la isoniazida y rifampicina simultáneamente.

e).- Resistencia extendida: Resistencia en la cual los aislamientos de *M. tuberculosis* demuestran resistencia a la Isoniazida, Rifampicina, a cualquier quinolona y por lo menos a un medicamento del grupo de los inyectables de segunda línea (Capreomicina, Kanamicina o Amikacina).⁶

CAPITULO II. METODOLOGIA

2.1 Definición del problema

La tuberculosis es un problema de salud reemergente a nivel nacional y mundial con tasas de incidencia creciente. Por éste motivo es importante conocer el perfil de fármacorresistencia de los aislamientos de micobacterias.

2.2 Justificación

La realización del presente estudio, además de conocer el perfil epidemiológico de las infecciones por micobacterias, permitira establecer estrategias a favor de la prevención y control de la enfermedad, políticas de salud pública en el estado para favorecer la detección oportuna, el diagnóstico, la referencia y el tratamiento, así como mejorar la participación del primer nivel de atención en el estado y proponer actividades de educación continua y capacitación tanto para el personal de salud como para los pacientes y sus familiares.

2.3 Objetivos.

Conocer el número cultivos realizados para la detección de micobaterias, la proporción de cultivos positivos, asi como el perfil de farmacorresistencia prevalente de *Mycobacterium tuberculosis* y las micobacterias atípicas en todos los aislamientos clínicos del laboratorio estatal de salud pública recolectados en el periodo comprendido de Enero del año 2007 al mes de Diciembre del año 2013.

Como objetivos secundarios identificar:

- Distribución por grupo de edad y género.

- Los sitios anatómicos con infección por micobacterias.
- Tipo de micobacterias.



CAPÍTULO III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Analítico, observacional, retrospectivo y descriptivo.

3.2 Criterios de inclusión

- Todos los aislamientos para micobacterias recolectados en el laboratorio estatal de salud pública del estado de Aguascalientes.

3.3 Métodos de selección de la muestra

1.- Recolección de los registros de la totalidad de cultivos para micobacterias obtenidos en el periodo comprendido del mes de Enero del año 2005 al mes de Diciembre del año 2013 del laboratorio estatal de salud pública del Estado de Aguascalientes.

2.- Revisión de todos los reportes de cultivos positivos para obtener el tipo de micobacteria aislada y los datos generales del paciente como la edad, el género, y el tipo de muestra (sitio anatómico). Además, se revisaron las libretas con el antibiograma realizado a cada uno de los aislamientos registrados para identificar el perfil de sensibilidad a drogas.

3.- La información se procesó en programa de software Exel integrando la base de datos.

4.- Con la información obtenida, se realizó el análisis de datos en función de frecuencia, porcentaje y promedio.

3.4 Análisis estadístico

Se realizó:

- Estadística descriptiva, frecuencias y medidas de tendencia central



RESULTADOS

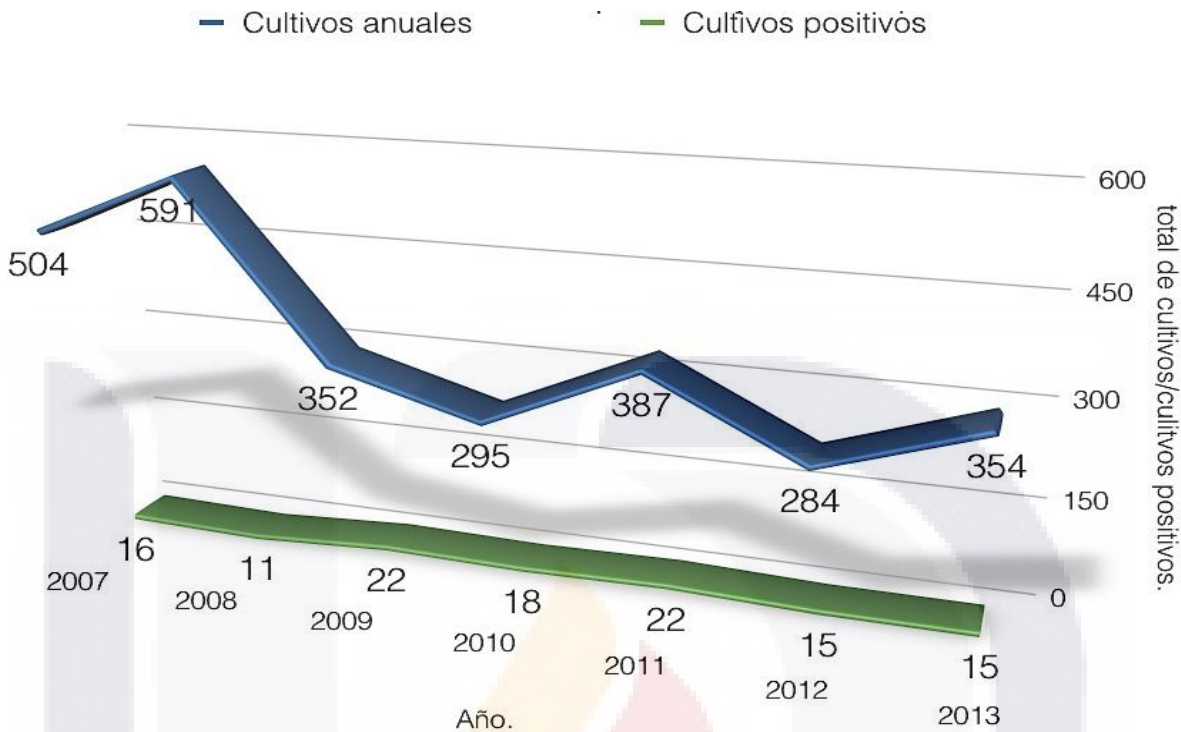
En el presente estudio se revisaron un total de 2,772 muestras de líquidos orgánicos, secreciones y tejidos que fueron recibidos en el LESP para cultivo de micobacterias de enero del 2007 a diciembre del 2013. El número de cultivos realizados por año se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Numero total de cultivos y cultivos positivos distribuidos por año.

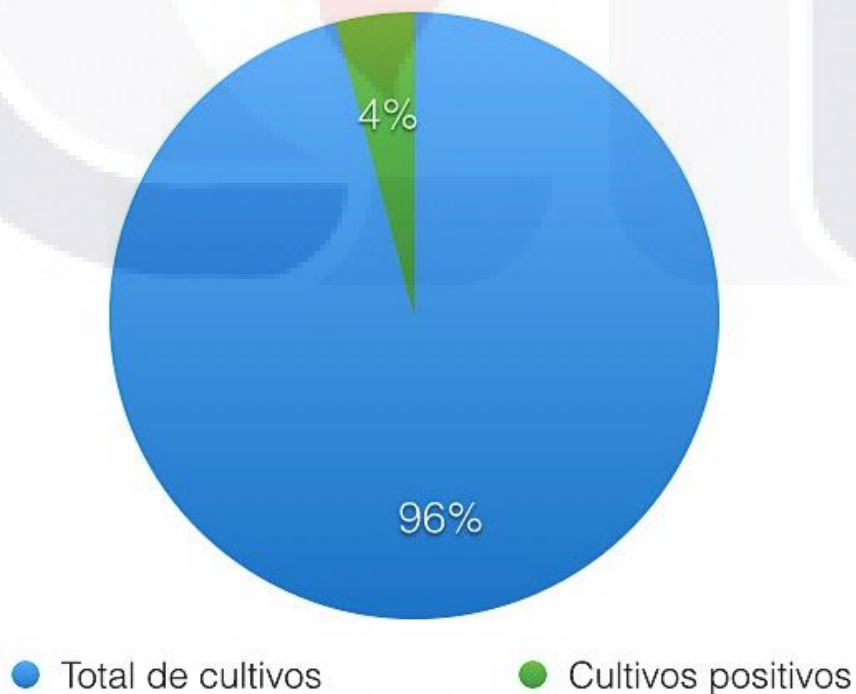
Año	Nº de cultivos	Nº Cultivos positivos
2007	504	16 (3.17%)
2008	591	11 (1.86%)
2009	352	22 (6.25%)
2010	295	18 (6.1%)
2011	387	22 (5.68%)
2012	289	15 (5.19%)
2013	354	15 (4.23%)
Total:	2772	119 (4.29%)

Del total de cultivos, 119 cultivos resultaron positivos para algún tipo de micobacteria representando un 4.29% de la totalidad de los cultivos realizados.

Gráfica 1. Número de cultivos realizados por año y cultivos positivos.

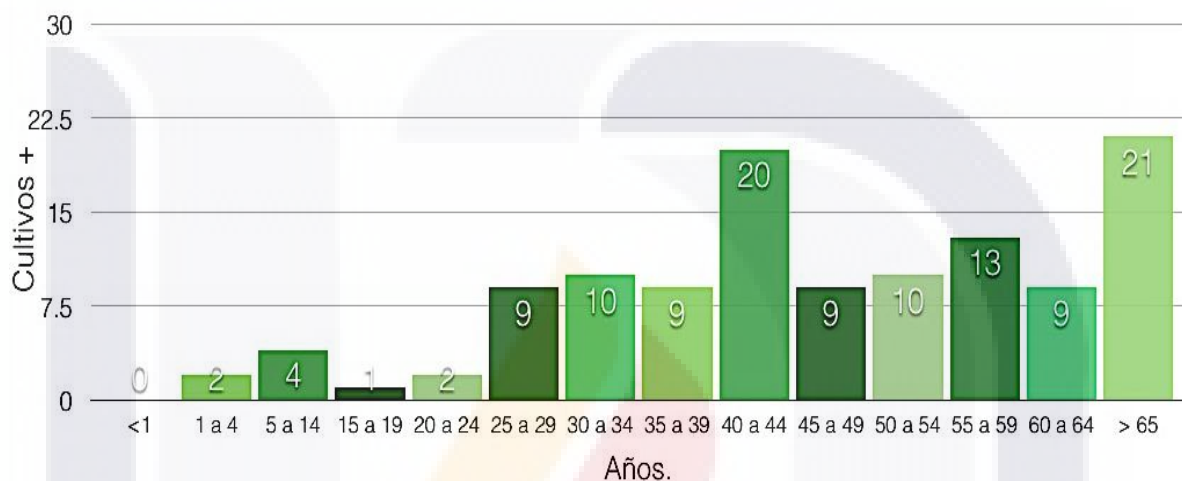


Gráfica 2. Total de cultivos de micobacterias 2007-2013 en el LESP Aguascalientes.



La distribución por grupo de edad fué heterogénea, no se obtuvo ninguna muestra positiva en menores de 1 año, se encontraron dos picos de incidencia (grupo de 40 a 44 y más de 65 años) con 20 y 21 casos positivos respectivamente sumando entre ambos grupos un 34.4% de la totalidad de cultivos positivos.

Gráfica 3. Distribución del total de cultivos positivos por grupo de edad.



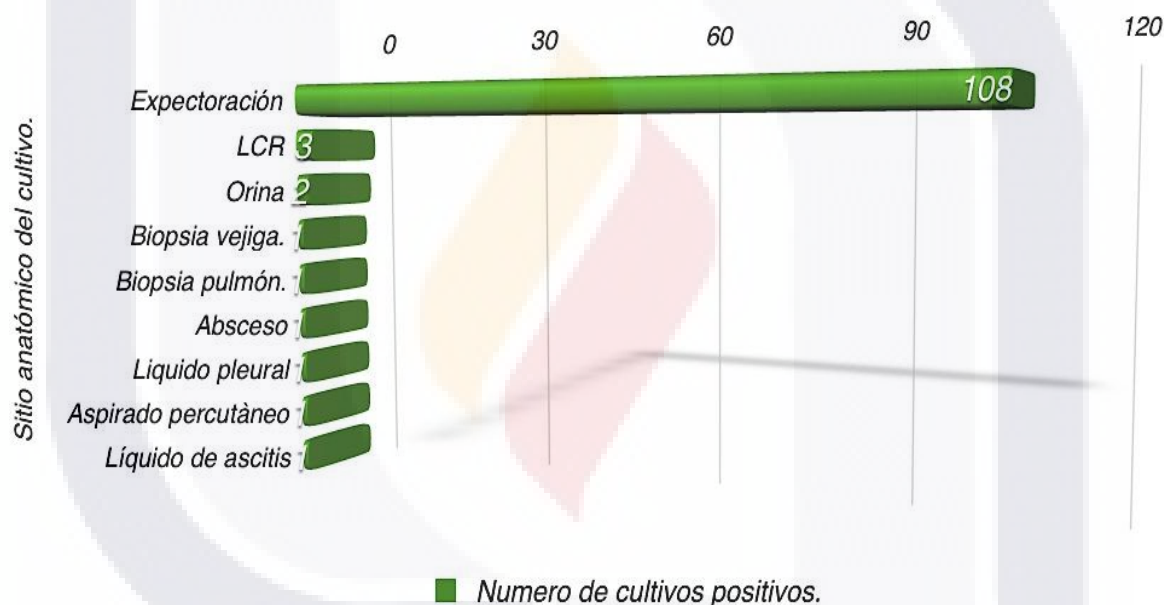
68 aislamientos positivos fueron de pacientes del sexo masculino y 51 cultivos de pacientes del sexo femenino representando 58% y 42% respectivamente.

Gráfica 4. Distribución por género del total de cultivos positivos.



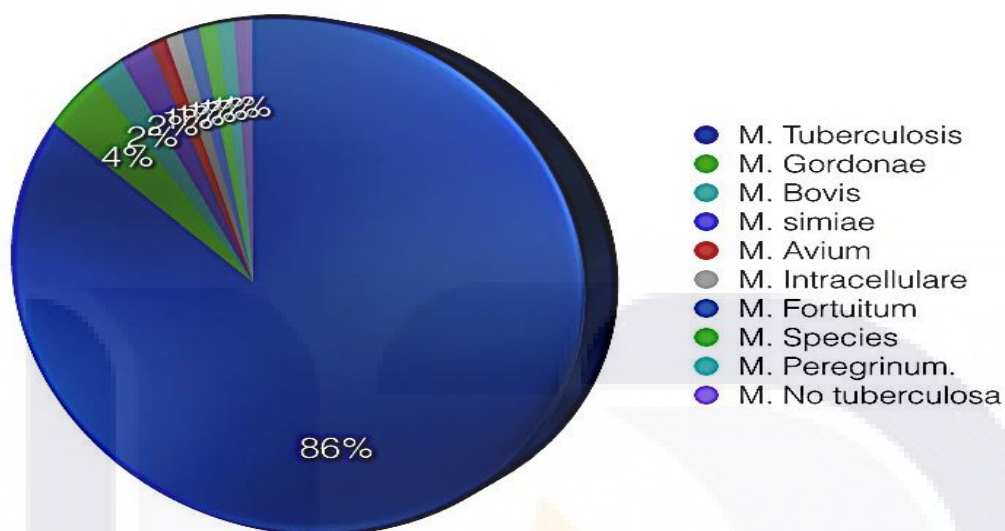
Con respecto al tipo de muestra o sitio anatómico afectado, 108 aislamientos positivos fueron obtenidos de muestras de expectoración, representando el 90.7% de la totalidad de los cultivos positivos. El resto de aislamientos positivos se distribuyeron entre líquido cefalorraquídeo (3 cultivos positivos), orina (2 cultivos positivos) y el resto de las muestras fueron biopsia de vejiga, biopsia pulmonar, líquido pleural, absceso, aspirado percutáneo y líquido de ascitis con un cultivo positivo respectivamente.

Gráfica 5. Tipo de muestra (sitio anatómico) positivo por cultivo de micobacterias.



El tipo de micobacteria más frecuente fue *M. Tuberculosis* con 103 aislamientos representando el 86.3% del total de tipo de micobacterias prevalente seguido de *M. Gordoniae* con 4 cultivos (3.36%), *M. Bovis* 3 cultivos (2.52%), *M. Simiae* 2 cultivos (1.68%) y *M. Kansassi*, *M. Fortuitum*, *M. Species*, *M. Avium*, *M. no tuberculosa*, *M. peregrinum* y *M. Intracellulare* con 1 cultivo positivo (0.84%) respectivamente.

Gráfica 6. Proporción y tipo de micobacterias aisladas.



De los 119 aislamientos positivos para micobacterias, 78 cultivos fueron sensibles (65.5%) y 41 cultivos demostraron resistencia a por lo menos un fármaco antituberculosis lo cual corresponde a un 34.5% de la totalidad de cultivos.

Tabla 9.- Farmacorresistencia

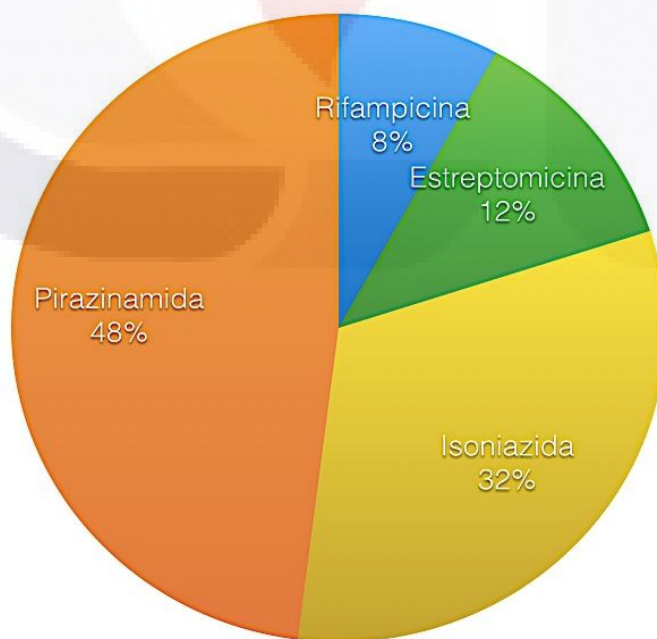
Fármaco(s)	Cultivos
Rifampicina (R)	2
Isoniazida (H)	8
Pirazinamida (Z)	12
Estreptomina (S)	3
Etambutol (E)	0
H, R *:	3
S, Z:	2
S, H:	1
H, Z:	1
H + Etionamida:	1
H, R, Z *:	2
H, R, S *:	2
H, S y Z:	2
H, E y Z:	1
S, H, R y E *:	1
Total:	41 cultivos.

El mayor número de cultivos demostraron monoresistencia, un total de 25 cultivos con predominio de resistencia a pirazinamida con 12 cultivos, en segundo lugar monoresistencia a isoniazida con 8 aislamientos, seguido de estreptomycinina con 3 cultivos positivos resistentes y finalmente rifampicina con 2 cultivos.

Tabla 10.- Cultivos positivos con monoresistencia.

Fármaco	Cultivos resistentes
Pirazinamida	12 cultivos
Isoniazida	8 cultivos.
Estreptomycinina	3 cultivos.
Rifampicina	2 cultivos.
Etambutol	0.
Total:	25 cultivos.

Gráfica 7. Proporción de aislamientos positivos con monoresistencia.

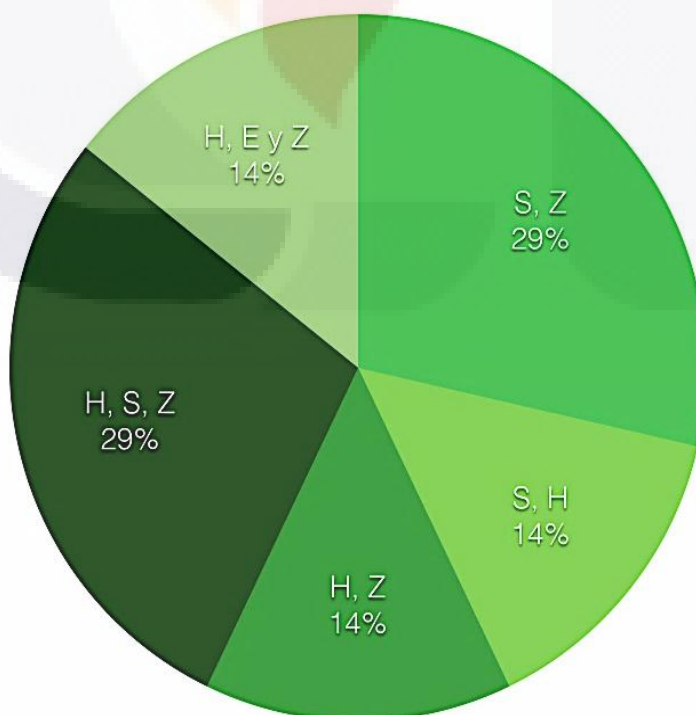


Un total de 7 cultivos demostraron poliresistencia, los resultados se muestran en la tabla 10 así como la distribución porcentual en la gráfica 8.

Tabla 11.- Polirresistencia.

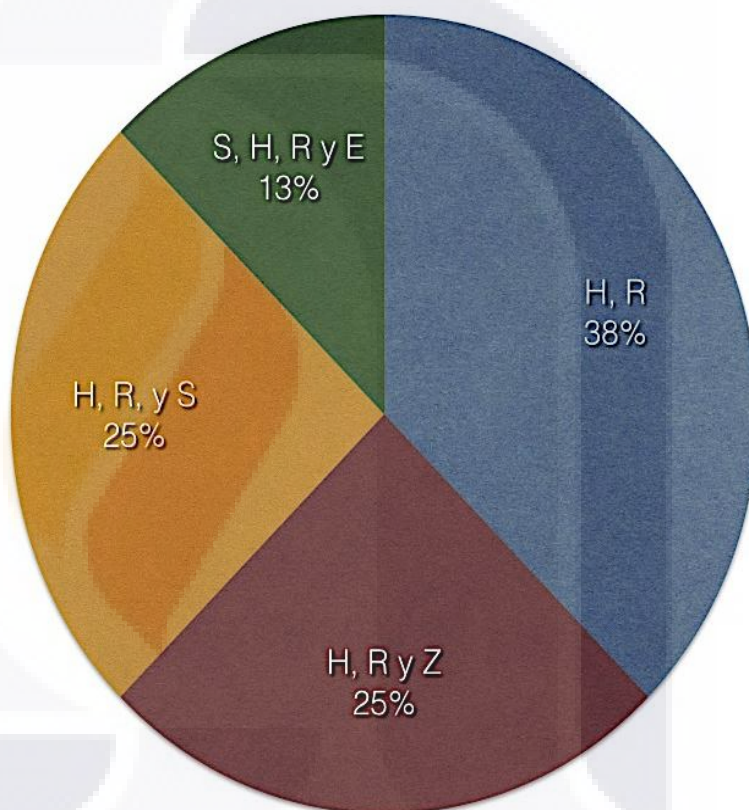
Fármacos	Cultivos
S, Z:	2
S, H:	1
H, Z:	1
H, S y Z:	2
H, E y Z:	1
Total:	7 cultivos.

Gráfica 8. Distribución porcentual de poliresistencia a fármacos antituberculosis.



La multifarmacoresistencia observada (resistencia a rifampicina e isoniazoda simultáneamente) se observó en un total de 8 cultivos. 3 cultivos solo tuvieron resistencia a ambos fármacos, 2 cultivos demostraron resistencia a rifampicina, isoniazida y a pirazinamida así como 2 cultivos presentaron resistencia a rifampicina, isoniazida y estreptomycin. Finalmente se obtuvo un aislamiento positivo para micobacteria que resultó resistente a rifampicina, isoniazida, rifampicina y etambutol.

Gráfica 9.- Distribución porcentual de multifarmacoresistencia.

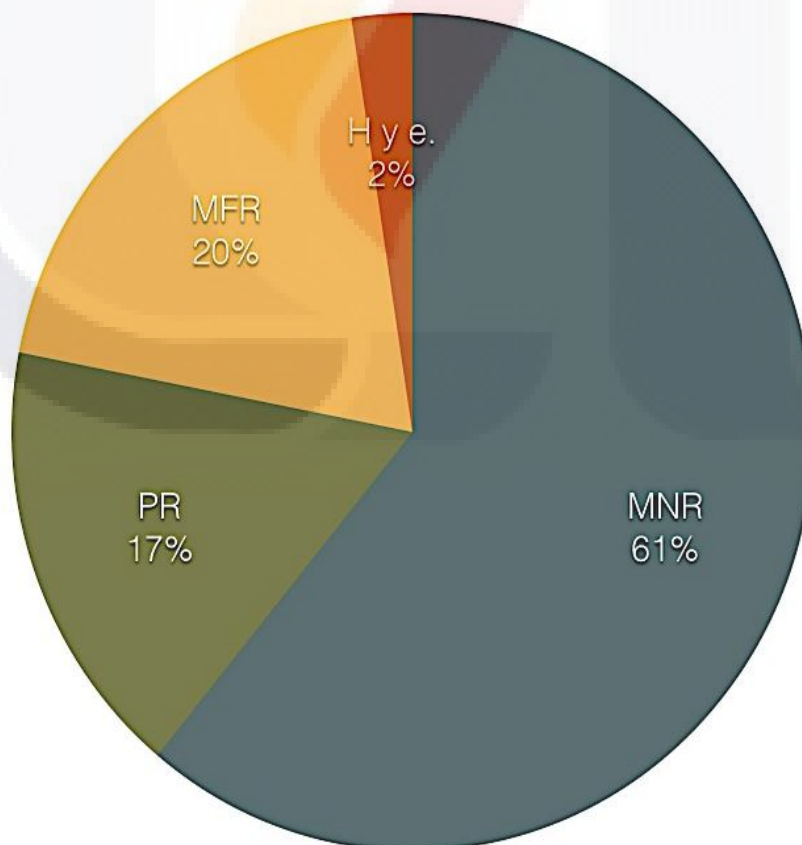


En resumen, la resistencia presentada en los aislamientos positivos para desarrollo de micobacterias fué heterogénea, con predominio de la mono-resistencia con 25 cultivos aproximadamente un 60% en comparación con la multifarmacoresistencia que fue menos prevalente con 8 cultivos representando un 20%, la distribución se representa en la tabla 12 y en la gráfica 10.

Tabla 12- Distribución de la farmacoresistencia en los aislamientos del LESP obtenidos de Enero 2007 a diciembre 2013.

Resistencia	Cultivos resistentes
Monorresistencia	25 cultivos(60%)
Polirresistencia	7 cultivos.(17%)
Multifarmacoresistencia	8 cultivos(19.5%)
H + Etionamida.	1 cultivo(2.43%)
Total:	41 cultivos.

Gráfica 10. Distribución porcentual de monoresistencia, poliresistencia, multifarmacoresistencia del total de aislamientos positivos para micobacterias.



DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado con el objetivo de proporcionar un diagnóstico situacional de la prevalencia de micobacterias aisladas en los cultivos del laboratorio estatal durante un periodo representativo en función del tipo, la localización anatómica habitual así como las características demográficas generales haciendo énfasis en el fenómeno local de fármacorresistencia.

La cantidad de cultivos realizados durante el periodo de estudio fue variable, no existe un indicador en relación al número de cultivos a realizar por población. En nuestro estudio encontramos que el 4.5% de los cultivos que fueron realizados resultaron positivos y la tendencia fue a realizar menor cantidad de cultivos a través de los años.

De manera general, los resultados encontrados señalan a *M. Tuberculosis* como el principal microorganismo de este orden causante de infección y que la presentación clínica más frecuente continúa siendo la pulmonar.

Analizando la información epidemiológica proporcionada por la secretaria de salud en su documento "Perfil epidemiológico de la tuberculosis en México" publicado en el mes de julio del año 2012, el registro por grupo etario muestra a partir de los 15 años una tasa de incidencia creciente conforme aumenta la edad de la población, la media nacional de Tuberculosis en todas sus formas se encontró en 16.8 casos por cada 100 mil habitantes. El espectro de la tasa de incidencia se ubica desde 2.9 en los menores de 4 años a 42.8 casos en los mayores de 65 años. Con respecto al número de casos se observa que el mayor número se ubica en el grupo de 25 a 44 años 34.4%, junto con los grupos 50-59 y 65 y más años (15.7% cada uno)²¹. Comparando ésta información con la obtenida en nuestro estudio, los grupos de edad mas afectados son similares, encontrando dos picos de incidencia (grupo de 40 a 44 y más de 65 años) con 20

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

y 21 casos positivos respectivamente sumando entre ambos grupos un 34.4% de la totalidad de cultivos positivos.

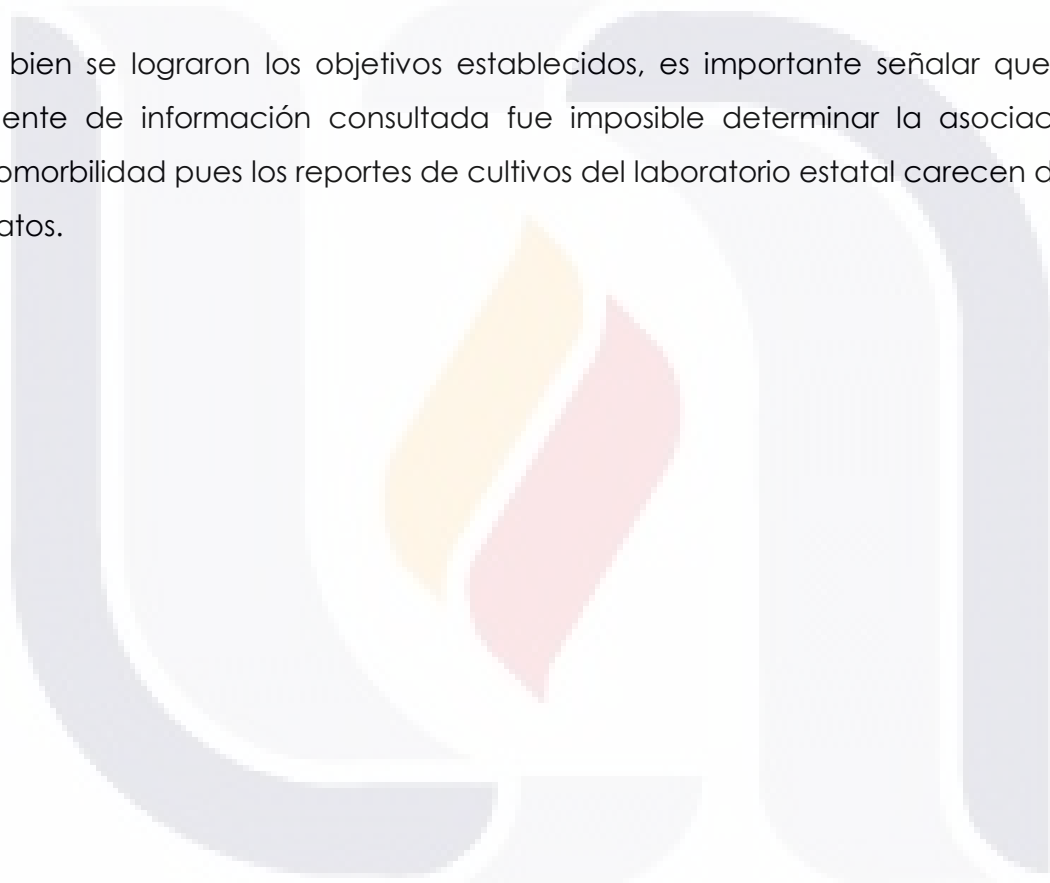
La distribución por género reportada por la OMS estimó a nivel mundial un 60% de incidencia y mortalidad por tuberculosis en el género masculino para el año 2015, a nivel nacional la cifra es muy similar, los datos reportados en el año 2010 por la dirección general de epidemiología de la secretaria de salud hablan de un total de 15,384 casos nuevos de tuberculosis en todas sus formas, siendo 9600 casos del sexo masculino lo que corresponde a un 62%. En nuestro estudio la distribución por género fue de 58% de cultivos positivos en muestras que provenían de hombres lo cual habla de concordancia a lo reportado en la literatura.

Con respecto a la localización anatómica, la tuberculosis pulmonar en México representa el 81.6% de todos los casos, seguido de la tuberculosis meníngea con el 1.6% y otras formas de tuberculosis en el 16.8% de los casos²¹. En el presente estudio, de manera similar al fenómeno nacional, la tuberculosis pulmonar representó la gran mayoría de los cultivos positivos con un 90.7% de los casos seguido de afectación en SNC con un 2.52% y el porcentaje restante distribuido en otros sitios anatómicos. En éste punto cabe mencionar que a nivel nacional el segundo sitio más afectado como se mencionó previamente es el ganglionar, sin embargo durante el periodo de estudio no se obtuvo ningún cultivo positivo de ganglio linfático, esto probablemente se debe a la falta de envío de las muestras de biopsia ganglionar para cultivo de micobacterias. Cabe señalar que Aguascalientes tiene una tasa superior a la nacional en el número de casos reportados de tuberculosis extrapulmonar.

El fenómeno de farmacorresistencia difiere a lo reportado a nivel nacional. Si bien la cifra encontrada de casos en el país fue de 34.5% con respecto a los casos estimados para el año 2013 por la OMS y la cifra de cultivos positivos que demostraron farmacorresistencia en nuestro estudio fue similar (34%), el perfil es diferente, encontrando una menor frecuencia de multifarmacorresistencia en

nuestro estado con un 20% del total de los aislamientos obtenidos en comparación con la cifra reportada en el país (alrededor de 71% en el año 2013). La forma más frecuente de farmacoresistencia detectada fue la monoresistencia, siendo la pirazinamida la droga que demuestra mayor prevalencia. Cabe señalar que no encontramos ningún cultivo con perfil de sensibilidad a drogas de segunda línea por lo que no es posible determinar la resistencia extendida a estos fármacos en nuestra población.

Si bien se lograron los objetivos establecidos, es importante señalar que por la fuente de información consultada fue imposible determinar la asociación de comorbilidad pues los reportes de cultivos del laboratorio estatal carecen de éstos datos.



CONCLUSIONES

El perfil de farmacorresistencia encontrado en nuestro estudio difiere de lo reportado a nivel nacional, debido a que en los cultivos analizados la monorresistencia fue más frecuente. En este sentido, el fármaco pirazinamida fue el que demostró mayor resistencia. Con respecto a la multifarmacorresistencia, la frecuencia encontrada en nuestro estudio fue del 20% que contrasta ampliamente con lo reportado a nivel nacional (71%).¹⁸

Se encontró que *Mycobacterium tuberculosis* fue la especie más frecuentemente cultivada en un 86.3% de los cultivos positivos, que correlaciona con lo reportado a nivel nacional.

En nuestro estudio tanto el género, el sitio anatómico pulmonar, así como los grupos de edad más afectados fueron similares a lo reportado en la literatura. Señalamos la necesidad de incrementar los cultivos de formas clínicas extrapulmonares.

Consideramos que una estrategia para mejorar la obtención de información es el incremento en el número de cultivos a realizar así como modificar el formato de registro del LESP lo que permita identificar con mayor facilidad las características con respecto a la comorbilidad de los pacientes.

Mejorar la selección para el estudio de contactos, toda vez que la toma de baciloscopias debe ser dirigida a contactos con cuadro clínico sospechoso o un verdadero contacto de exposición.

GLOSARIO

Tuberculosis: Enfermedad infectocontagiosa generalmente crónica, producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* que afecta el parénquima pulmonar o cualquier otro órgano, que se transmite del enfermo bacilífero al sujeto sano por inhalación de material infectante, de la madre infectada al producto, la ingestión de leche contaminada, contacto con personas o animales enfermos por dichos microorganismos, de presentación clínica tanto pulmonar como extrapulmonar y que es prevenible y curable.

Cultivo o aislamiento microbiológico: En biología, bacteriología y específicamente en microbiología un cultivo es un método para la multiplicación de microorganismos, tales como bacterias, hongos y parásitos, en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.

Farmacorresistencia: Evidencia microbiológica en un aislamiento del complejo *M. tuberculosis* que no muestra sensibilidad *in vitro* a uno o varios fármacos antituberculosis de primera o segunda línea.

Infección latente: Estado en el cual las bacterias, micobacterias o virus permanecen vivos, sin multiplicarse y sin dar manifestaciones de enfermedad en huésped competente.

Infección activa: Efecto o resultado de la interacción entre un microorganismo infectante que utiliza los recursos del huésped para multiplicarse a su costa.

Baciloscopía: Método de laboratorio clínico que consiste en la demostración de presencia o de ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración o cualquier otro espécimen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Badeley, A., & Dean, A. (2014). *Global Tuberculosis Report*. Agosto 01, 2014, OMS Sitio web:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf
2. Córdova, JA., Hernandez, M., Ortiz, M., & Martínez, L.. (2010). *Guía para la atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos*. septiembre 20, 2010, de SS Sitio web:
http://www.cva.itesm.mx/biblioteca/pagina_con_formato_version_oct/apaweb.html
3. Alimuddin, Z., Raviglione, M., Hafner, M., & Forhard von Reym, C.. (febrero 21, 2013). Tuberculosis. *The New England Journal Of Medicine*, 368, 745-755.
4. Uribarren, T..(2015). *Tuberculosis*. junio 22, 2015, de Universidad Nacional Autónoma de México Sitio web:
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/tuberculosis.html>
5. Cruz, B., Díaz, R., Hernández, R., & Ramos, M.. (2009). *Guía cenetec para el diagnóstico y tratamiento de los nuevos casos de tuberculosis en México*. enero 01, 2009, de Secretaria de salud. México. Sitio web:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/070_GPC_CasosnvosTBP/Tuberculosis_casos_nuevos_ER_CENETEC.pdf.
6. Kuri, P., Álvarez, C., & Bayona, M.. (2010). *Estándares para la atención de la Tuberculosis en México*. octubre 01, 2010, de Secretaria de salud. Sitio web:
http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/Estandares_para_la_atencion_en_TB.pdf

7. D'Alessandro, A., & H de Waard, Jacobus . (noviembre 01, 2008). Evaluación de dos pruebas comerciales para el serodiagnóstico de la tuberculosis pulmonar. *Revista Chilena de Infectología*, 25(1), 37-40.
8. Morán, M., Acevez, D., Peña, P., Gallegos, M., & Flores, S. (2010). Detección de *Mycobacterium tuberculosis* mediante la reacción en cadena de la polimerasa en una población seleccionada del noroccidente de México. *Pan Am J Public Health*, 7(6), 389-394.
9. Barrera, L., Sequeira, M., Balandrano, S., & Velazco, M. (2008). *Manual para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis. Normas y Guías técnicas*. mayo 01, 2008, de OPS-OMS Sitio web: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/tb-labs-cultivo%5B2%5D.pdf>.
10. Ponce de Leon, A., García, M., Valdespino, JL., & Ferreyra, L.. (2004). Tuberculosis and diabetes in southern Mexico.. *Diabetes Care*, 27(7), 1584-90.
11. Kuri, P.. (2013). Norma oficial mexicana 006 para la prevención y control de la tuberculosis. noviembre 13, 2013, de Secretaria de gobernación. México. Sitio web: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5321934&fecha=13/11/2013
12. Piersimoni, C., & Sacarparo, C. (septiembre 15, 2009). Extrapulmonary Infections Associated with Nontuberculous Mycobacteria in Immunocompetent Persons. *Emerg Infect Dis.*, 15(9), 1351-1358.
13. Tenover, F., Crawford, JT., Huebner, R., & Geiner, L. (abril 30, 1993). The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready?. *J Clin Microbiol.*, 31(4), 767-770.
14. Pranali, P., Praadep, A., & Rakesh, t. (septiembre 3, 2013). Evaluation of Increased Sensitivity of Morning Bleach Sample for Detection of Acid Fast Bacilli in Pulmonary Samples. *Journal of Tuberculosis Research*, 2(3), 734-756.

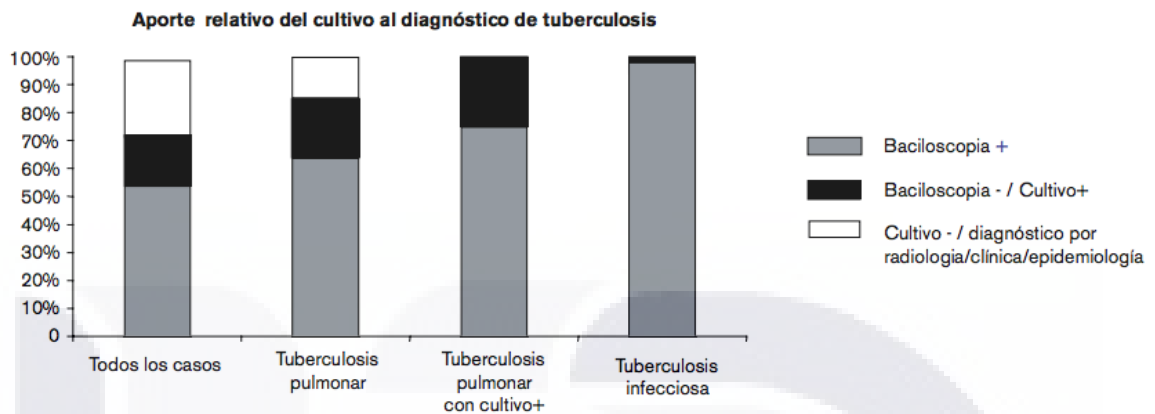
15. Cohn, ML., Waggoner, RF., & McClatchy, JK.. (agosto 02, 1998). The 7H11 medium for the cultivation of mycobacteria.. *Am Rev Respir Dis.*, 98(2), 295-296.
16. Becton, D. (2013). Manual de procedimientos para cultivo BACTEC MGIT 960. Febrero 2013. 1-24.
17. Castellanos, M. (2014). Situación actual de la Tuberculosis en México.. marzo 24, 2014, de Secretaria de salud. México. Sitio web:
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/SituacionActualTbMexico.pdf>
18. González, J., Castellanos, M., & García, M. (2014). Datos y Retos en Tuberculosis Fármacorresistente en México. junio 13, 2014, de Secretaria de salud. México. Sitio web:
<http://www.gob.mx/salud/documentos/datos-y-retos-en-tuberculosis-farmacorresistente-en-mexico>
19. Horsburgh, R., Barry, E., & Clifton, L.. (noviembre 26, 2015). Treatment of Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 373(22), 2149-2160.
20. Treviño, S. (2014). Infección por virus de la inmunodeficiencia humana. En *El Internista*(1458-1496). México, DF.: Nieto editores.
21. Chetrorivski, S., Kuri, P., Fajardo, G & Rosette, I. (2012). Perfil epidemiológico de la Tuberculosis en México.. julio 01, 2012, de Secretaria de salud. México Sitio web:
http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias5_Tuberculosis_Mex_junio12.pdf

ANEXOS

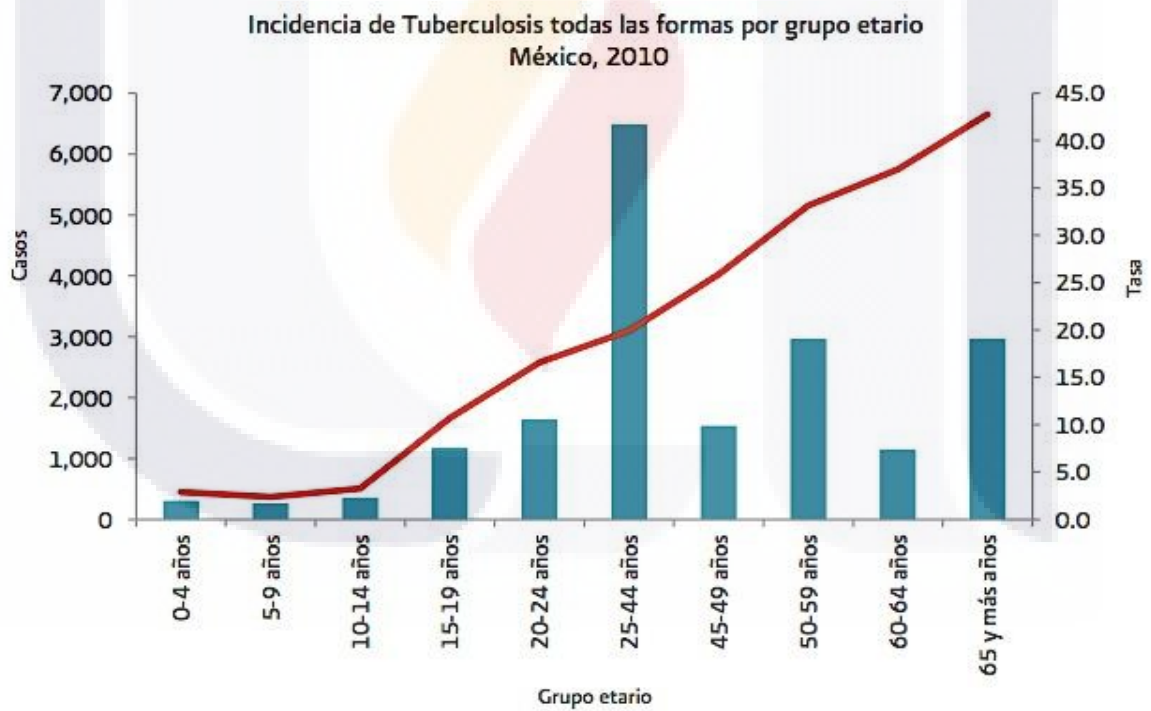
Anexo A.



Anexo A.



Tomado del "MANUAL PARA EL DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS" de la Organización Panamericana de la Salud - OMS 2008; pag. 9.



Tomado del documento "Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México" bajo la leyenda de autorización para la reproducción total o parcial, fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México

**Incidencia de Tuberculosis por localización
México, 2010**

Localización	Casos	Tasa	Tasa ²	Proporción
Tuberculosis pulmonar	15,384	13.7	14.2	81.6%
Tuberculosis meníngea	293	0.3	0.3	1.6%
Tuberculosis otras formas	3,171	2.8	2.9	16.8%
Estados Unidos Mexicanos	18,848	16.8	17.4	100.0%

Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología, SSA, corte: 2010, marzo 2011.
 Indicadores demográficos 1990-2030. CONAPO
 Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (PNT) DPP/CENAPRECE/SALUD.
 Censos de Población y Vivienda, INEGI 2010.
²Obtenido con proyecciones de CONAPO 2010.
 Tasa incidencia por 100 000 habitantes.

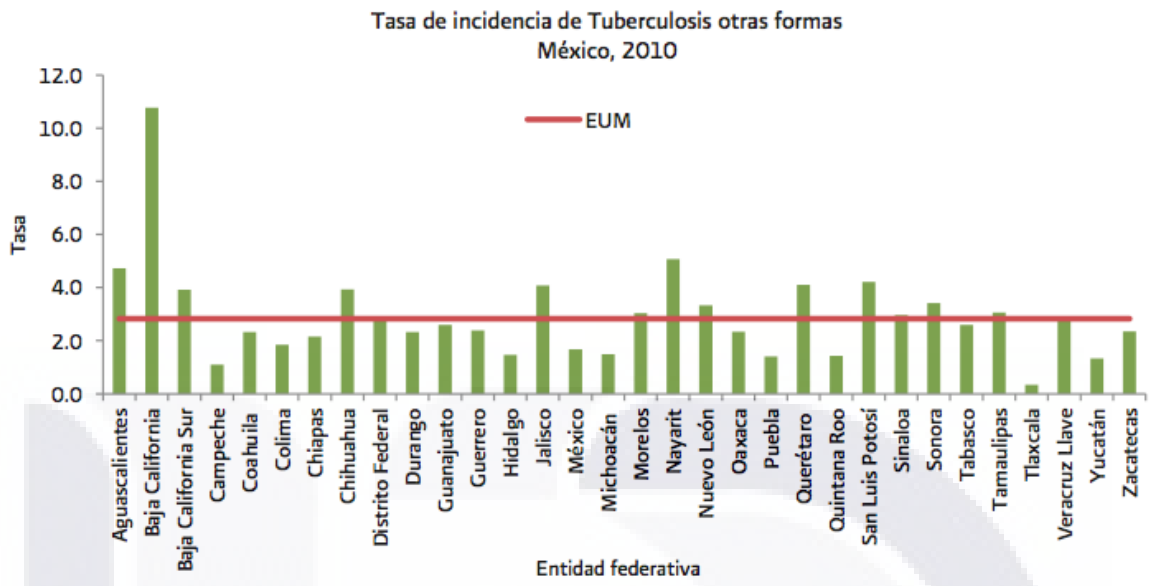
Tomado del documento "Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México" bajo la leyenda de autorización para la reproducción total o parcial bajo la cita: fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México

**Incidencia de Tuberculosis pulmonar por sexo y por grupo etario
México, 2010**

Grupo etario	Hombres			Mujeres		
	Casos	Tasa	Tasa ²	Casos	Tasa	Tasa ²
0 - 4	101	1.9	2.1	65	1.3	1.4
5 - 9	57	1.0	1.1	47	0.9	0.9
10 - 14	96	1.7	1.7	109	2.0	2.0
15 - 19	546	9.9	10.4	386	7.0	7.4
20 - 24	786	16.3	16.3	561	11.0	11.3
25 - 44	3,388	21.8	21.3	1,782	10.5	10.5
45 - 49	842	29.8	27.8	478	15.4	14.8
50 - 59	1,574	36.8	36.4	974	20.8	20.8
60 - 64	615	41.6	43.4	374	22.8	23.5
65 y más	1,595	49.8	55.1	1,008	27.0	28.6
Estados Unidos Mexicanos	9,600	17.5	18.0	5,784	10.1	10.5

Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología, SSA, corte: 2010, marzo 2011.
 Indicadores demográficos 1990-2030. CONAPO
 Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (PNT) DPP/CENAPRECE/SALUD.
²Obtenido con proyecciones de CONAPO 2010.
 Tasa incidencia por 100 000 habitantes.

Tomado del documento "Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México" bajo la leyenda de autorización para la reproducción total o parcial bajo la cita: fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México



Tomado del documento "Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México" bajo la leyenda de autorización para la reproducción total o parcial bajo la cita: fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México