



Facultad de
Ciencias Médicas

UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN
PACIENTES VIH POSITIVOS. HOSPITAL DE INFECTOLOGIA.

PERIODO 2017

TÍTULO ACADÉMICO:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: SHANNY ESTEFANIA TORAL SANTOS

TUTOR: DR. WASHINGTON RENE ALEMAN ESPINOZA

SAMBORONDÓN, OCTUBRE 2018

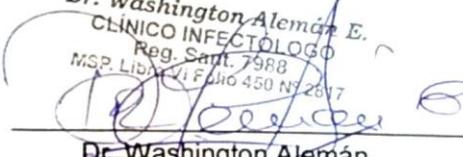
HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 30 de octubre del 2018

Yo Washington Alemán, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **"INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS MULTIDROGO-RESISTENTE EN PACIENTES VIH POSITIVOS. HOSPITAL DE INFECTOLOGIA. PERIODO 2017"** presentado por la alumna Shanny Toral Santos egresada de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira " de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo 2017 en el hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

Dr. Washington Alemán E.
CLÍNICO INFECTÓLOGO
Reg. Sanit. 7988
MSP. Libro VI F. Hoja 450 N° 2817

Dr. Washington Alemán

C.I. # 0908532468
Docente Tutor
Facultad Ciencias Médicas
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

DEDICATORIA

Quiero agradecer a Dios por el camino que me abrió para alcanzar el objetivo deseado, mi gratitud eterna a mi madre por haberme apoyado en el propósito para alcanzar mis metas, a su esposo y a mi familia quiero dejar grabada mi gratitud por todo el apoyo incondicional que me brindaron en el momento oportuno. Sé que el camino al éxito no es una autopista sino un camino angosto que he tenido que bregar que muchas veces me costaron lágrimas y al final he conseguido la meta deseada.

Mil gracias a mis compañeros y todos quienes estuvieron conmigo durante mi carrera apoyándome incondicionalmente, sé que Dios de alguna manera les devolverá todo lo que hicieron por mí.

PÁGINA DE RECONOCIMIENTO

A mis maestros, a mis amigos y en especial a mi tutor Washington Alemán, quienes con su invaluable ayuda hicieron posible la elaboración de esta tesis, agradezco su tiempo, dedicación y preocupación. Gracias al esfuerzo que brindaron en mi trabajo de tesis, logré culminarla exitosamente.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1	3
1.1. Antecedentes	3
1.2. Descripción del problema	6
1.3. Justificación	7
1.4. Objetivos generales y específicos	8
1.4.1. Objetivo general	8
1.4.2. Objetivos específicos	8
1.5. Formulación de hipótesis	8
CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO	9
2.1. Tuberculosis	9
2.2. Coinfección Tuberculosis-VIH	11
2.2.1. Epidemiología	11
2.2.2. Aspectos fisiopatológicos de la Coinfección Tuberculosis-VIH 12	
2.2.3. Efecto de VIH sobre la tuberculosis	14
2.2.4. Efecto de Tuberculosis en VIH	16
2.2.5. Impacto de Terapia antirretroviral sobre la incidencia de Tuberculosis	16
2.2.6. Riesgo de recaída y recurrencia.....	17
2.2.7. Recuento de CD4+.....	17
2.3. Tuberculosis Multirresistente	17
2.3.1. Factores de riesgo para TB-MDR.....	18
2.3.2. Terapia inapropiada	19
2.3.3. Cumplimiento de Tratamiento antituberculoso	20
2.3.4. Características del paciente	20

2.3.5.	Características de la cepa	21
2.3.6.	Mecanismos moleculares de TB-MDR	21
2.3.7.	Resistencia a Rifampicina	23
2.3.8.	Resistencia a Isoniazida.....	23
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA		24
3.1.	Diseño de la investigación	24
3.1.1.	Tipo de investigación.....	24
3.1.2.	Lugar	24
3.2.	Población y muestra	24
3.2.1.	Criterios de inclusión	24
3.2.2.	Criterios de exclusión	25
3.3.	Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	26
3.3.1.	Operacionalización de las variables	26
3.3.2.	Análisis de datos	28
3.3.3.	Cronograma	28
3.4.	Aspectos éticos y legales.....	29
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS		31
4.1.	Análisis de resultados	31
4.1.1.	Descripción de la población de estudio	31
4.1.2.	Incidencia de TB en pacientes VIH positivos	33
4.1.3.	Incidencia de TB-MDR en pacientes VIH-TB	34
4.1.4.	Características epidemiológicas de los pacientes VIH-TB con TB-MDR.....	35
4.1.5.	Características clínicas de pacientes VIH-TB con TB-MDR.	37
4.1.6.	Relación estadística entre TB-MDR vs sexo, grupo étnico y nivel de CD4+	37

4.2. Discusión de resultados.....	39
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	44
5.1. Conclusiones	44
5.2. Recomendaciones	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXOS.....	61

ÍNDICE DE TABLA

Tabla 1. Operacionalización de variables	26
Tabla 2. Descripción general de pacientes VIH positivo con TB.....	31
Tabla 3. Resistencia a fármacos antituberculosos en TB farmacorresistente	35
Tabla 4. Características epidemiológicas de pacientes VIH con TB-MDR	36
Tabla 5. Manifestaciones clínicas de pacientes VIH con TB-MDR	37
Tabla 6. Relación TB-MDR vs Sexo, grupo étnico	38
Tabla 7. Relación TB-MDR vs Nivel de CD4+	38

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de TB en pacientes VIH positivo	33
Figura 2. Incidencia de TB en pacientes VIH positivo	33
Figura 3. Incidencia de TB farmacorresistente en pacientes VIH-TB.....	34
Figura 4. Incidencia de TB-MDR en pacientes VIH con TB farmacorresistente	34

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis multirresistente representa un importante problema de salud pública. Se estima que aproximadamente el 4.1% de todos los casos nuevos de TB y el 19% de los casos tratados previamente son causados por cepas multirresistentes. La incidencia de TB-MDR ha aumentado a causa de implemento del esquema terapéutico incorrecto, poca adherencia al tratamiento o interrupción del mismo. **Objetivo:** Determinar la incidencia de TB-MDR en pacientes VIH positivos del Hospital de Infectología durante el periodo 2017. **Metodología:** Estudio no experimental, longitudinal, ambispectivo y observacional. Se realizó en el Hospital de Infectología de la Ciudad de Guayaquil en pacientes VIH-TB que cumplieron criterios de inclusión: Pacientes >18 años, con datos completos en historia clínica y antibiograma disponible. Se aplicó una ficha clínica para obtener: sexo edad, localización de TB, manifestaciones clínicas, nivel de CD4+, uso y esquema ARV y evolución. Los datos se ingresaron en Excel y analizaron con el software estadístico SPSS. **Resultados:** Se analizó 164 (11.3%) casos de TB de diagnóstico reciente, con una incidencia de TB-MDR de 10.3%. El 83.3% presentó resistencia a rifampicina, 66.7% a isoniazida. Se observó que el 83.3% corresponde al sexo masculino entre 36-45 años (41.7%). La tuberculosis pulmonar (41.7%) fue la más prevalente con los niveles de CD4+ < 200 ul (54.2%). El 75.0% indicó una evolución favorable. Los síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso (100.0%), fiebre (83.3%), debilidad (79.2%). No se reportó relación con sexo y grupo étnico; mientras con los niveles de CD4+ hubo relación significativa. **Conclusiones:** Se indicó una incidencia elevada de TB-MDR en la población de estudio.

Palabras clave: Tuberculosis, TB-MDR, resistencia, VIH, salud pública.

ABSTRACT

Introduction: Multidrug-resistant tuberculosis represents a major public health problem. It is estimated that approximately 4.1% of all new TB cases and 19% of previously treated cases are caused by multiresistant strains. The incidence of MDR-TB has increased due to the implementation of the incorrect therapeutic scheme, poor adherence to treatment or interruption of treatment. **Objective:** To determine the incidence of MDR-TB in HIV-positive patients at the Hospital de Infectología during the 2017 period. **Methodology:** Non-experimental, transversal, retrospective and observational study. It was carried out in the Hospital of Infectology of the City of Guayaquil in HIV-TB patients who met the inclusion criteria: Patients > 18 years, with complete data on clinical history and available antibiogram. A clinical record was applied to obtain: sex age, location of TB, clinical manifestations, CD4 + level, use and ARV scheme and evolution. The data was entered in Excel and analyzed with the statistical software SPSS. **Results:** 164 (11.3%) cases of recently diagnosed TB were analyzed, with an incidence of MDR-TB of 10.3%. 83.3% showed resistance to rifampicin, 66.7% to isoniazid. It was observed that 83.3% corresponds to the male sex between 36-45 years (41.7%). Pulmonary tuberculosis (41.7%) was the most prevalent with CD4 + levels <200 ul (54.2%). 75.0% indicated a favorable evolution. The most frequent symptoms were weight loss (100.0%), fever (83.3%), weakness (79.2%). No relation was reported with sex and age group; while with CD4 + levels there was a significant relationship. **Conclusions:** A high incidence of MDR-TB was indicated in the study population.

Key words: Tuberculosis, MDR-TB, resistance, HIV, public health.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) es la segunda causa de muerte infecciosa más común en adultos en todo el mundo, después del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)¹. El ser humano sirve como reservorio natural para *M. tuberculosis*. La capacidad del organismo para establecer eficazmente la infección latente le ha permitido propagarse a casi un tercio de las personas en todo el mundo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2016 ocurrirán 6,3 millones de casos nuevos de enfermedad activa de TB con aproximadamente 1,3 millones de muertes en personas no infectadas por el VIH¹. Por tanto, representa un problema de salud pública a nivel mundial. Además, constituye una patología con una alta morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos; sobre todos aquellos VIH positivo. En el 2015, el 35% de las muertes en pacientes VIH positivo fueron asociadas a cuadros de TB².

Actualmente se ha indicado una disminución progresiva del 2% anual de la incidencia de TB¹. Por ello, la OMS implementó la estrategia “Alto a la Tuberculosis” que busca un acceso universal a la atención de alta calidad para tales pacientes; con el objetivo de incrementar este porcentaje a un 4%-5% anual para el 2020³. No obstante, existen factores que han dificultado dicha labor como la poca accesibilidad en algunas o la mala adherencia al tratamiento.

Este último factor, ha originado el desarrollo de cepas multirresistentes que producen la Tuberculosis Multirresistente (TB-MDR)⁴. Esta se define por la falta de respuesta al tratamiento con Isoniazida (I) y Rifampicina

(R), los dos medicamentos más eficaces en el esquema terapéutico indicado para la patología⁵. En el 2015, 480 000 individuos desarrollaron TB-MDR a nivel mundial⁴. La incidencia de TB-MDR ha aumentado a causa de implemento del esquema terapéutico incorrecto, poca adherencia al tratamiento o interrupción del mismo.

La presencia de resistencia farmacológica inicial reduce sustancialmente los resultados del tratamiento, ya que, en general, la mayoría de los enfoques de tratamiento de la TB se basan en regímenes de tratamiento estandarizados en lugar de adaptados⁶. Así, se ha reportado que las tasas de fracaso y recaída son significativamente más altas en regiones donde la prevalencia inicial de resistencia a múltiples fármacos es $\geq 3\%$ ⁷. Por tanto, se propone esta investigación con el objeto de describir la incidencia de TB-MDR en la población de estudio.

CAPÍTULO 1

1.1. Antecedentes

La tuberculosis es una enfermedad contagiosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Según la OMS, representa una de las causas de muerte más importantes del mundo. Con casi 8 millones de casos nuevos cada año y más de 1 millón de muertes por año, la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública⁸. A pesar de la disminución de la incidencia, la morbilidad y la mortalidad siguen siendo importantes debido a la coinfección con el VIH y la aparición de bacilos resistentes.

Se indica que no todas las regiones se afectan uniformemente. La región de África tiene las tasas más altas de morbilidad y mortalidad. La situación epidemiológica también es preocupante en los países de Europa del Este donde está aumentando la proporción de tuberculosis farmacorresistente. Estas disparidades regionales enfatizan el desarrollo de la detección, el diagnóstico y el monitoreo a las poblaciones más vulnerables.

Alrededor de un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis*, se indicó que en el 2016, 10.4 millones de personas se enfermaron con TB y 1.7 millones murieron⁹. La epidemiología de la tuberculosis varía sustancialmente en todo el mundo. Las tasas más altas (100 por 100,000 o más) se observan en África subsahariana, India y las islas del sudeste asiático y Micronesia. Las tasas intermedias de TB (26 a 100 casos por 100,000) ocurren en China, América Central y del Sur, Europa del Este y África del Norte. Las tasas bajas (menos de 25 casos por 100,000 habitantes) ocurren en los Estados Unidos, Europa Occidental, Canadá, Japón y Australia¹⁰.

Según el informe anual de la OMS, la tasa global de incidencia de TB a nivel mundial se encuentra en descenso; de 137 casos a 122 casos por cada 100 000 habitantes¹. No obstante, en la década de los 80 se observó un aumento de casos de TB, principalmente en países de bajos recursos¹¹. Después de décadas de relativa negligencia, los esfuerzos globales para controlar la TB se revitalizaron en 1991 cuando una resolución de la OMS reconoció a la TB como un importante problema de salud mundial¹⁰.

Por ello, las entidades de salud han desplegado programas de prevención y tratamiento frente a esta patología¹². Así, la OMS inició junto con la Unión Internacional contra la Tuberculosis (IUATLD, por sus siglas en inglés) el “Programa Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos”. Sin embargo, varios desafíos surgieron durante la implementación que no se abordaron completamente en las recomendaciones originales.

Se indicó que factores como la pobreza, el VIH y la resistencia a los medicamentos son los principales contribuyentes al resurgimiento de la epidemia mundial de tuberculosis¹³. Este último factor representa un notable impacto en la historia natural de la TB. La resistencia microbiana a los medicamentos se ha convertido en un importante problema de salud pública en todo el mundo. En el caso de la tuberculosis, la primera encuesta mundial de resistencia a los medicamentos, publicada en 1997, informó sobre la TB-MDR en prácticamente todos los países participantes¹⁴. Poco después, se inició la Estrategia de Tratamiento “DOTS” (Tratamiento de observación directa, curso corto) para el manejo programático de la TB-MDR en países de ingresos medios y bajos porque

solo una pequeña fracción de los casos de TB-MDR fueron diagnosticados y tratados en todo el mundo¹⁵⁻¹⁷.

La TB-MDR constituye un problema de salud en aumento y un desafío para los programas de control de la TB. Se ha reportado que caso el 60% de los casos de TB reportados alrededor del mundo se corresponden a TB-MDR¹⁸. Se estimó, que aproximadamente el 4.1% de todos los casos nuevos de TB y el 19% de los casos tratados previamente son causados por cepas multirresistentes⁹. Además, se señaló que la mayoría de los individuos TB-MDR no se detectaron en el 2016¹⁹.

Estas cepas son altamente letales en personas VIH positivas, con un índice de mortalidad de más del 90%¹⁸. Al mismo tiempo, no hay muchos medicamentos efectivos en la quimioterapia para la tuberculosis. El análisis genético de las cepas resistentes a fármacos demostró que la transmisión de cepas no detectadas y no tratadas desempeñaba un papel importante en estos brotes, y que la resistencia se debía únicamente a la "toma esporádica de píldoras"²⁰.

En el 2015 en América, se estimaron 268.000 casos nuevos de TB, de los cuales 217.081 recaídas y 13.438 habían recibido tratamiento previo; mientras el 82% se correspondientes a individuos VIH positivos⁹. Para el 2016, se presentó un aumento en la incidencia de TB-MDR con 600.000 casos nuevos, predominando en la región de Indica, China y Rusia¹. En Ecuador, durante el 2015 se notificaron 5215 casos de individuos con TB. De los cuales, 545 eran VIH positivo y a su vez 370 desarrollaron TB-MDR²¹. Igualmente, el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) reportó un descenso en la tasa de mortalidad de la coinfección TB-VIH de 5,88 (2005) a 2,43 (2013) por cada 100 000 habitantes²². Según la OMS,

el país ocupa el octavo puesto de los países con más alta carga de TB en la región¹. Por tanto, se evidencia que este constituye un tópico relevante en la el medio.

1.2. Descripción del problema

La coinfección TB-VIH constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Se cree que alrededor de 14 millones de personas están coinfectadas por TB-VIH²³. Se ha descrito a la TB como la primera causa de muerte en el contexto de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)²⁴. Además, la coinfección aumenta el riesgo de reactivación de TB latente en 20 veces, convirtiéndose en el principal de factor de riesgo para la progresión a enfermedad activa²⁵. Por lo tanto, la intersección de las epidemias de VIH y tuberculosis en países con una alta carga de enfermedad de ambas infecciones plantea muchos desafíos y oportunidades.

Como se ha indicado previamente, TB-MDR constituye un importante problema de salud en esta población, con altas tasas de mortalidad; así como una amenaza importante en programas de control y vigilancia de TB. El Informe mundial de vigilancia y respuesta sobre TB han indicado un notable aumento de TB-MDR a nivel mundial, siendo responsable de un porcentaje considerable de muertes²⁶.

En Ecuador, se ha reportado que ocupa el octavo lugar entre los países de mayor carga de TB a nivel de América, con TB en pacientes con VIH (775 casos), TB-MDR (158 casos), TB en personas privadas de libertad (PPL) (621 casos) y en menores de 15 años (193 casos)²⁷. Así como una tendencia creciente de casos de TB resistente, que lo ubica como el único país de América Latina afectado por la TB-MDR, con una tasa de

prevalencia de 6.6 por cada 100 personas afectadas con TB²⁸. Por tanto, la TB-MDR representa un desafío para el sector de salud, a pesar del marco de actividades que se aplica en la lucha contra la TB.

Se reconoce que puede ser causada por factores como el abandono de tratamiento sea por costos elevados de medicinas, ausencia de ellos, tiempo prolongado de terapia o efectos colaterales. No obstante, la coinfección con VIH o el hecho que los pacientes afectados por cepas mutirresistentes circulen en la comunidad diseminándolas por la tos o secreciones respiratorias también contribuyen a su aumento. Por tanto, es imperativo el conocimiento de su incidencia en la comunidad; para la aplicación de medidas de control y vigilancia en este grupo poblacional. Por esto, se requiere establecer una estadística actualizada que permita conocer la situación actual de esta entidad en el medio. Así, se propone describir la incidencia de TB-MDR en una de las casas de salud de referencia nacional en atención a pacientes con enfermedades infecciosas, además de las características clínicas en estos pacientes.

1.3. Justificación

El impacto de la TB y la TB-MDR es notable en la población, a pesar que se trata de una afección curable y que se puede prevenir. Esta patología representa una inversión considerable por parte del sector público, situación que se agrava con el aumento de cepas resistentes en el medio. Por tanto, es clave el conocimiento del estado actual y su comportamiento para el control de la misma.

La descripción de la incidencia de TB-MDR en pacientes VIH positivos permitirá proporcionar datos epidemiológicos específicos, que contribuyan para futuros estudios y estrategias tomadas por el Ministerio de Salud

Pública (MSP), puesto que esta población es considerada como Prioritaria para el MSP. Además, constituye una línea base para un control epidemiológico certero y de mayor calidad; que permita corroborar el impacto de las estrategias aplicadas frente a la TB. Finalmente, se optó por realizar la investigación en el Hospital de Infectología, por ser el centro de referencia nacional para diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas; con especial énfasis en VIH y enfermedades oportunistas.

1.4. Objetivos generales y específicos

1.4.1. Objetivo general

Determinar la incidencia de TB-MDR en pacientes VIH positivos del Hospital de Infectología durante el periodo 2017.

1.4.2. Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de casos nuevos de TB-MDR en la población seleccionada.
- Describir las características epidemiológicas de pacientes con TB-MDR en los participantes.
- Determinar las características clínicas de pacientes con TB-MDR del estudio.
- Relacionar la presencia de TB-MDR vs grupo étnico, sexo y nivel de CD4+ de los participantes.

1.5. Formulación de hipótesis

La incidencia de TB-MDR en pacientes VIH en el Ecuador es aproximadamente 2%²¹.

CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO

2.1. Tuberculosis

La tuberculosis es una infección causada por el complejo *Mycobacterium*, que incluye *M. Tuberculosis*, *M. Africanum*, *M. Bovis* y *M. Microti*. Esta patología afecta generalmente a los pulmones, pero puede alterar otros sistemas como: nervioso, digestivo, genitourinario y cutáneo¹.

La infección se produce por la exposición del microorganismo a los pulmones o membranas mucosas, con la transmisión del bacilo por medio de gotas en aerosol, llamadas gotas de Flügge; que se generan cuando una persona con tuberculosis primaria tose²⁹. Cuando estos aerosoles son inhalados el núcleo de las gotas son depositados en los alveolos pulmonares; los microorganismos crecen durante 2 a 12 semanas hasta alcanzar números de mil a 10 mil e incita la respuesta celular inmune para que pueda ser detectada por la prueba de tuberculina. Las bacterias son altamente antigénicas, por lo cual en raras ocasiones la persona logra desarrollar la enfermedad. Así, el 5% se mantiene como infección latente que se activa en momento de inmunosupresión y el 10% de la población infectada desarrolla enfermedad activa³⁰.

Cuando se produce la enfermedad activa, el *M. Tuberculosis* desencadena respuestas inmunológicas y tisulares (primoinfección tuberculosa), produciendo alveolitis exudativa focalizada. Si la lesión es pequeña, los macrófagos logran eliminar a la micobacteria y la enfermedad no pasa de este punto; en caso contrario, la infección se propaga por vía linfática hasta los ganglios mediastínicos y paratraqueales³¹. Esto produce lo que es conocido como complejo primario de Ghon; además se desencadena una diseminación hematógena, localizándose a nivel apical pulmonar, hígado, riñón y

huesos, que al igual que a nivel pulmonar suelen controlarse localmente por acción de los polimorfonucleares y no suelen evolucionar clínicamente.

Clínicamente, la TB puede clasificarse como: una enfermedad activa, enfermedad latente y enfermedad extrapulmonar. La enfermedad pulmonar activa se manifiesta con: tos, pérdida de peso, fiebre, sudor nocturno, hemoptisis, fatiga y dolor de pecho, que puede ser causado por pericarditis aguda como resultado de la infección tuberculosa. En el examen físico se puede encontrar sonidos respiratorios anormales, especialmente en los lóbulos superiores o área pulmonar involucrada³².

Los individuos con TB latente son asintomáticos, no presentan ninguna manifestación clínica y no son contagiosos²¹. Por otro lado, la Tb extrapulmonar incluye síntomas generales como cefalea intermitente o persistente por 2 a 3 semanas, alteraciones leves en el estado de conciencia que puede progresar a coma en un espacio de días o semanas y fiebre de bajo grado o que puede estar ausente. A su vez se acompaña de manifestaciones propias del aparato o sistema afectado en cada paciente³³.

Para el diagnóstico se cuenta con criterios clínicos, bacteriológicos, radiológicos y examen histopatológico. A partir de los síntomas, se debe sospechar de TB en pacientes con tos y expectoración por más de 15 días (sintomático respiratorio), más la presencia de fiebre, pérdida de apetito, astenia, sudoración nocturna y hemoptisis³⁴. La sospecha de Tb extrapulmonar dependerá de la asociación a síntomas extrapulmonares que presente el paciente. La baciloscopia y cultivo constituyen una

herramienta diagnóstica de vital importancia; acompañada de imágenes radiológicas, que exponen con mayor certeza el estado del paciente.

2.2. Confección Tuberculosis-VIH

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) sigue siendo uno de los problemas de salud mundial más importante del siglo XXI³⁵. Sin embargo, la incidencia de enfermedades oportunistas relacionadas a SIDA se redujo drásticamente en los Estados Unidos y Europa tras la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARGA). Aunque, los trastornos pulmonares siguen siendo causa importante de morbilidad y mortalidad³⁶.

Millones de personas están coinfectadas con TB-VIH, especialmente en países en desarrollo. Así, la tuberculosis es la complicación pulmonar más común del VIH, y al menos un tercio de todos los casos ocurre en pacientes infectados por el VIH³⁷.

2.2.1. Epidemiología

El VIH es el factor de riesgo más potente para la TB. La infección por VIH aumenta el riesgo de TB 20 veces en comparación con las personas seronegativas para VIH en países con alta prevalencia de VIH³⁸. En los cinco países del sur de África, Zimbabwe, Sudáfrica, Lesotho, Swazilandia y Botswana, la incidencia anual de TB y el número de casos resultantes han aumentado enormemente en los últimos 20 años, cambiando la TB de un problema de salud pública relativamente estable a una crisis^{1,38}.

Epidemiológicamente, la tuberculosis en los países de alta carga es paralela a la epidemia del VIH, con mujeres jóvenes y hombres siendo los más afectados. Varios factores sociodemográficos y clínicos, incluido el

tabaquismo, se han relacionado con la TB³⁸. Aproximadamente, 15.000 a 20.000 personas son diagnosticadas con TB en la región del Pacífico anualmente y un 15% más no se notifica³⁹. No obstante, las tasas de notificación de nuevos casos varían entre los países; puesto que en algunos países se ha logrado una reducción de las mismas, mientras otros presentan un aumento drástico^{19,40}.

2.2.2. Aspectos fisiopatológicos de la Coinfección Tuberculosis-VIH

Se ha indicado que la coinfección por VIH es el factor de riesgo más importante para desarrollar TB activa, pues aumenta notablemente la susceptibilidad a la infección primaria⁴¹. La principal característica en estos pacientes es la pérdida manifiesta de células T CD4+ en sangre, tejidos linfoides y mucosa⁴². Sin embargo, la susceptibilidad a la TB aumenta poco después de la infección por el VIH, mucho antes de la disminución de los recuentos de células T CD4 + por debajo de 500 células/ μ L. Lo que demuestra claramente que los mecanismos subyacentes al aumento de la susceptibilidad de las personas infectadas por el VIH a La TB activa va más allá de la caída de las células T CD4+.

Sin embargo, las modificaciones inducidas en el sistema inmunológico por la infección por VIH que subyacen al aumento reconocido de la susceptibilidad a la TB están lejos de ser entendidas. Además de la incapacidad para erradicar el virus del hospedero infectado, se establece una respuesta inmune fuerte y sostenida contra la infección⁴³. En el contexto de la respuesta inmune adquirida, los linfocitos B y T específicos del VIH, y entre estos, las células T CD4+ y CD8+ se activan. La infección por VIH-2 también causa la activación de los linfocitos B y T, aunque a un ritmo mucho más lento, y como consecuencia también causa una pérdida más lenta de las células T CD4+ y la progresión al SIDA.

La activación de la población de células T es un componente tan importante de la infección por VIH que se reconoce como una característica patógena de la infección por VIH. De hecho, el nivel de activación inmune se considera el mejor predictor de la progresión de la infección por VIH al SIDA e incluso a la muerte, independientemente de la carga viral del VIH⁴¹.

Aunque la pérdida de células CD4+ es el sello distintivo de la infección por VIH, diferentes poblaciones celulares se eliminan preferentemente en distintos períodos de la infección. Durante el período inicial, las células T CD4+ de memoria efectoras en la mucosa intestinal se agotan preferentemente⁴², seguidas de la pérdida generalizada progresiva de las células T vírgenes. Las células CD4+ se reconstituyen inicialmente a través de la producción de nuevas células T por el timo, el aumento de la proliferación homeostática de las células T vírgenes periféricas y la extensión de la vida media de las células T CD4+⁴⁴. Sin embargo, el conjunto de células T vírgenes periféricas tiende a agotarse progresivamente, y la producción tímica de nuevas células también se deteriora a medida que avanza la infección.

La activación del sistema inmunitario en individuos con infección crónica por VIH también se caracteriza por el aumento de la expresión de varias citoquinas proinflamatorias y otros biomarcadores asociados con la activación del sistema inmunitario⁴⁵. No obstante, surge la interrogante respecto a los mecanismos que contribuyen al aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de TB activa. Aunque se han propuesto alteraciones generales del sistema inmunológico, algunos autores han agregado la posibilidad de que la infección por VIH perturbe específicamente las células T específicas de *M. tuberculosis*. De hecho, se demostró que se produce un agotamiento selectivo de las células T CD4 + específicas del antígeno de *M. tuberculosis* antes del agotamiento

generalizado de las células T CD4 + en individuos infectados por el VIH^{46,47}. Este aumento del agotamiento de las células T CD4 + específicas para *M. tuberculosis* se ha asociado con una mayor susceptibilidad a la infección productiva por el VIH-1 de las células que producen interleucina-2 (IL-2).

Se ha demostrado que las células T CD8 + desempeñan un papel relevante en el control de la TB latente^{48,49}. La función de las células T CD8 + alterada en individuos VIH positivo puede ocurrir debido a una disfunción directa de estas células o por la actividad abrogada de las células T CD4 + en general y/o la pérdida específica de células T CD4 + específicas de *M. tuberculosis*.

Por otro lado, se ha sugerido que una mayor producción de TNF (Factor de Necrosis Tumoral) causa una mayor susceptibilidad a la TB activa⁵⁰. Esto se ha descrito en el contexto de individuos que producen naturalmente niveles elevados de TNF en respuesta a la infección por *M. tuberculosis*. Se ha demostrado que la disminución de la apoptosis y el aumento de la necrosis de los macrófagos infectados ayudan a la infección y retrasan el establecimiento de respuestas inmunes específicas de antígeno⁴⁸. De acuerdo, es razonable considerar que la activación general del sistema inmunitario, característica de la infección por VIH, hace que los hospederos sean más susceptibles a desarrollar TB activa.

2.2.3. Efecto de VIH sobre la tuberculosis

El riesgo de TB se duplica en el primer año de seroconversión del VIH debido al rápido agotamiento de las células T auxiliares específicas de TB⁴⁶. Después de ello, el riesgo de TB aumenta progresivamente con la disminución de la inmunidad⁵¹. Las personas infectadas por el VIH parecen ser más propensas a adquirir *M. tuberculosis* si están

expuestas⁵² y también tienen un mayor riesgo de desarrollar TB activa a partir de una infección latente reactivada¹⁰.

Además, la infección por VIH es un factor de riesgo para la progresión acelerada de la tuberculosis después de la exposición; en un estudio, se estimó que la duración de la enfermedad de la tuberculosis antes del diagnóstico era tres veces más corta en pacientes infectados por el VIH que en pacientes no infectados por el VIH⁵³. El riesgo de enfermedad y muerte por TB aumenta sustancialmente entre los individuos infectados por el VIH debido a la reactivación de la TB latente preexistente y en el contexto de una nueva infección de TB con una rápida progresión de la enfermedad⁵⁴.

En entornos de baja incidencia con bajo riesgo de transmisión, la tasa de progresión a la tuberculosis activa es del 3 al 13% por año; el mayor riesgo ocurre en pacientes con CD4 <200¹⁰. Por otro lado, en entornos de alta incidencia con alto riesgo de transmisión, la probabilidad de progresión a tuberculosis activa es generalmente mayor. En individuos infectados por VIH positivos para la prueba cutánea de la tuberculina, la incidencia de TB activa varía de 3 a 21 por 100 persona-año⁵⁵.

El riesgo de transmisión de TB de pacientes coinfectados por VIH-TB es menor que el riesgo de transmisión de TB de pacientes VIH no infectados con TB; esto se debe a la menor duración de la enfermedad, así como a la mayor proporción de TB con baciloscopia negativa observada con la infección por VIH⁵⁶. Además, la inmunosupresión relacionada con el VIH avanzada (CD4 \leq 250 células/mm³) también se ha asociado con una probabilidad reducida de transmisión de TB⁵⁷.

2.2.4. Efecto de Tuberculosis en VIH

La TB puede aumentar el riesgo de progresión a SIDA o muerte⁵⁸. La aceleración de las enfermedades del VIH por TB puede ocurrir a través de uno o más de los siguientes mecanismos:

- La infección por TB se asocia con aumentos significativos en la viremia del VIH. La viremia del VIH generalmente disminuye después de iniciar un tratamiento exitoso de la TB⁵⁹. Sin embargo, se han observado niveles persistentemente altos de viremia en algunos casos a pesar del inicio de un tratamiento antituberculoso efectivo⁶⁰.
- La activación inmunitaria generalizada, debido a la infección de TB, puede aumentar la proporción de células CD4 que son objetivos preferenciales para el VIH.
- El aumento de la expresión de los correceptores de VIH CCR5 y CXCR4 se produce en pacientes infectados por VIH con coinfección de TB.

2.2.5. Impacto de Terapia antirretroviral sobre la incidencia de Tuberculosis

Se ha descrito que el riesgo de TB disminuye con el inicio del tratamiento antirretroviral (ARV)^{61,62}. En un ensayo aleatorizado que incluyó más de 800 pacientes infectados por el VIH con un recuento de CD4 de referencia entre 200 y 350 células/mm³ aleatorizado para "TAR temprana" (dentro de las dos semanas de inscripción) o "TAR diferida" (la TAR se inició en función del tiempo de inicio de SIDA clínico o el logro de un recuento de células CD4 <200 células/mm³), los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral precoz tuvieron una tasa más baja de tuberculosis incidente que los que recibieron tratamiento ARV diferido (18 versus 36 casos; cociente de riesgo [HR] 2,0, IC del 95% 1.2-3.6)⁶³.

2.2.6. Riesgo de recaída y recurrencia

Los pacientes infectados por VIH tienen un mayor riesgo de TB recurrente después de una terapia exitosa, generalmente debido a una reinfección exógena^{64,65}. En un estudio que incluyó más de 580 casos de tuberculosis con cultivo positivo, la TB recurrente fue más común entre los pacientes infectados por el VIH que en los pacientes no infectados por el VIH; la reinfección representó 12 de 23 en individuos infectados con VIH y 1 de 16 recurrencias entre pacientes no infectados con VIH⁶⁶.

Los pacientes con un episodio inicial de TB representan una población susceptible con alto riesgo de una segunda infección con una nueva cepa⁶⁴. Además, un bajo recuento de linfocitos CD4 es un factor de riesgo clave para la recaída⁶⁷. Entre los pacientes no infectados por el VIH, la cavitación y el cultivo positivo después de dos meses de tratamiento son predictores de recaídas posteriores entre los pacientes no infectados por el VIH⁶⁸. Estos también pueden ser predictores entre los pacientes infectados por el VIH, pero han sido menos estudiados.

2.2.7. Recuento de CD4+

En pacientes con VIH, la aparición de infecciones específicas está estrechamente relacionada con el grado de deterioro de las defensas del hospedero. La secuencia de infecciones pulmonares que ocurren en individuos infectados por el VIH es paralela al agotamiento de los linfocitos CD4³³. Como resultado, el recuento de CD4+ puede proporcionar información sobre las coinfecciones a las que el paciente es susceptible.

2.3. Tuberculosis Multirresistente

La rifampicina y la isoniazida forman la columna vertebral del tratamiento convencional de primera línea para la tuberculosis. La TB-

MDR se refiere a la tuberculosis que es resistente tanto a la rifampicina como a la isoniazida.

A nivel mundial, la principal barrera para el diagnóstico es la falta de acceso a pruebas de susceptibilidad a medicamentos en laboratorios de calidad asegurada. Incluso entre los casos confirmados bacteriológicamente de tuberculosis, pocos fueron evaluados para detectar TB-MDR, con niveles particularmente bajos en las regiones de África y Asia sudoriental⁶⁹. En el Reino Unido, donde todos los pacientes con tuberculosis se someten a pruebas de sensibilidad a los medicamentos y, por lo tanto, se considera que la detección está casi completa, el número informado de casos sigue siendo pequeño pero aumentó de 28 a 81 por año del 2000 al 2012⁶⁹.

2.3.1. Factores de riesgo para TB-MDR

Los factores de riesgo para TB-MDR incluyen episodios previos de tratamiento de la TB, hallazgos clínicos y/o radiográficos progresivos durante la terapia de TB, residencia o viaje a una región con alta prevalencia de TB resistente a los medicamentos. Además, de exposición a un individuo con tuberculosis infecciosa resistente a los medicamentos conocida o sospechada⁷⁰.

Cada paciente con TB alberga una población mixta de organismos con resistencia natural a varios medicamentos. Dicha resistencia se produce por mutación espontánea dentro del genoma del organismo a medida que se replican. La selección de estos organismos resistentes ocurrirá si solo se usa un medicamento en el tratamiento, ya que aproximadamente 1 de cada 10^6 a 10^8 organismos muestra resistencia intrínseca a cualquier medicamento dado. La probabilidad de que un organismo en una

población sea resistente a dos medicamentos es aproximadamente 1 en 10^{14} , lo que hace que sea menos probable que surja resistencia con la terapia de combinación.

El desarrollo de la TB-MDR se ve favorecido por un tratamiento inadecuado. Los casos de MDR en los Estados Unidos son infrecuentes; el desarrollo de la TB-MDR en los Estados Unidos refleja prácticas de prescripción médica deficientes, programas de tratamiento mal supervisados y programas de control de infecciones deficientes en hospitales y prisiones⁷⁰.

La carga global de la TB-MDR es grande. La epidemia mundial de VIH ha impulsado la propagación de la TB-MDR al crear una gran reserva de personas inmunodeprimidas que tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad contagiosa y activa después de la infección. En general, se piensa que la adquisición de la resistencia a los medicamentos tiene un costo general para la condición física. No se cree que las cepas de MDR sean más virulentas o transmisibles. Sin embargo, un estudio de epidemiología molecular de China informó que las cepas de MDR eran más transmisibles que las cepas susceptibles a los fármacos⁷¹.

2.3.2. Terapia inapropiada

La guía de la Sociedad Americana de Tórax/Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (ATS/CDC, por sus siglas en inglés) publicada en 1994 recomendó un tratamiento inicial con terapia de cuatro fármacos en áreas donde la tasa de resistencia a la isoniazida supera el 4%⁷². No obstante, un informe de 1995 observó que aproximadamente el 25% de los casos nuevos de TB se trataron inicialmente con dos o tres regímenes de medicamentos⁷⁰.

La prescripción de errores por parte de médicos sin experiencia en el cuidado de pacientes con TB puede exacerbar los problemas asociados con la resistencia a los medicamentos. Una revisión de pacientes remitidos al National Jewish Hospital en Denver para el tratamiento de la TB-MDR compleja observó un promedio de casi cuatro errores de prescripción por paciente⁷³. Esto resalta la necesidad de un manejo experto de la TB farmacorresistente en todos los casos.

2.3.3. Cumplimiento de Tratamiento antituberculoso

Un estudio en la ciudad de Nueva York documentó que es poco probable que los pacientes del centro de la ciudad con altas tasas de abuso de alcohol y drogas dados de alta del hospital se adhieran a los regímenes de tratamiento de la TB; entre 178 pacientes, solo el 11% cumplió con la terapia⁷⁰. Las drogas se tomaban de forma errática y, a menudo, individualmente, lo que hacía más probable la aparición de la resistencia a las drogas.

En las comunidades con programas de que incluyen la Terapia DOT (Terapia de larga duración supervisada y observada), como Baltimore, Maryland o el Condado de Tarrant, Texas, la resistencia a los medicamentos no ha surgido como un problema grave. Además, la incidencia de TB-MDR disminuyó en Nueva York después de la implementación del DOT⁷⁴.

2.3.4. Características del paciente

Las diferencias individuales en la farmacocinética (incluida la absorción, disposición y eliminación de un fármaco) pueden conducir al desarrollo de resistencia al fármaco^{75,76}. Una dosis dada no conduce a

perfiles de tiempo de concentración idénticos en todos los pacientes, y la variabilidad farmacocinética a un solo fármaco en un régimen se asocia significativamente con el fracaso de la terapia en pacientes con resistencia farmacológica adquirida⁷⁶. La concentración alcanzada por una dosis particular se determina en parte por la fisiología del paciente, los alelos genéticos que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo de los medicamentos, las consideraciones dietéticas, la administración concomitante de medicamentos y las comorbilidades⁷⁷. Las simulaciones de ensayos clínicos sugieren que el 1% de los pacientes con TB con adherencia perfecta pueden desarrollar TB-MDR debido a la variabilidad farmacocinética⁷⁵.

2.3.5. Características de la cepa

La propagación de cepas resistentes a los medicamentos parece depender tanto de su estado físico como de su diversidad⁷⁸. El riesgo de infección con cepas resistentes a los medicamentos puede amplificarse en regiones donde existe una inmunidad cruzada reducida entre los grupos de cepas originarios. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y los ensayos de vacunas contra la TB indican que la inmunidad de protección cruzada a la TB puede ser conferida por una infección dentro del complejo *M. tuberculosis*, así como por una infección dentro de todo el género (por ejemplo, por micobacterias no tuberculosas), lo que sugiere que los antígenos comunes a todos los organismos dentro del género pueden jugar un papel dominante en la protección inmunitaria contra la tuberculosis humana⁷⁰.

2.3.6. Mecanismos moleculares de TB-MDR

A través del tiempo se ha mejorado la comprensión de las bases moleculares para la resistencia a los medicamentos en *M. tuberculosis*. Este conocimiento es importante para el diseño de nuevos medicamentos,

el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico rápido para terapias a la medida de pacientes con resistencia específica a los medicamentos en cada paciente individual y la creación de nuevas estrategias terapéuticas contra la TB farmacorresistente.

El sistema GeneXpert para las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos del esputo para el ADN del complejo *M. tuberculosis* y la detección molecular de la resistencia a la rifampicina fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 2013 y está disponible en muchos laboratorios de salud pública a alrededor del mundo⁷⁰. Además, el laboratorio de TB del CDC de los Estados Unidos realiza pruebas moleculares rápidas para determinar la resistencia a los medicamentos de primera línea y muchos medicamentos de segunda línea en sedimentos de esputo y aislados del complejo *M. tuberculosis*.

Las pruebas moleculares pueden tener resultados falsos negativos o falsos positivos. Los datos individuales deben interpretarse en el contexto clínico y confirmarse utilizando métodos de cultivo para el aislamiento, la identificación y las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos. Incluso en entornos de baja prevalencia, donde se puede suponer que la proporción de casos falsos positivos a casos verdaderos positivos es mayor que en los entornos de alta prevalencia, el uso de GeneXpert en los algoritmos de diagnóstico parece producir una reducción significativa en el tratamiento innecesario en comparación con abordajes clínicos estándar⁷⁹.

2.3.7. Resistencia a Rifampicina

La rifampicina es la piedra angular de los regímenes de quimioterapia de corta duración, por lo que la resistencia a la rifampicina prolonga y complica el tratamiento. Se cree que la rifampicina actúa contra *M. tuberculosis* al unirse a la ARN polimerasa, lo que resulta en una interferencia con la transcripción y la prolongación del ARN. Se ha encontrado que las mutaciones en el gen *rpoB*, que codifica la cadena beta de la ARN polimerasa micobacteriana, causan resistencia clínica a la rifampicina^{80,81}.

2.3.8. Resistencia a Isoniazida

La carga de micobacterias dentro de una cavidad pulmonar se estima entre 10^7 y 10^9 UFC/ml⁷⁰ [60]. Durante muchos años, se creyó que la isoniazida mata a la mayor subpoblación de bacilos que se encuentran en la fase exponencial de crecimiento durante los primeros tres días de terapia y que una vez que esta población se agota, este medicamento ya no es efectivo. Un modelo de infección *in vitro* mostró que si bien la mayoría de las actividades bactericidas tempranas disminuyen en 72 horas, el resultado se explica mejor por la aparición de aislados farmacorresistentes, que experimentaron un crecimiento en fase exponencial⁸².

La resistencia a isoniazida puede ser conferida por alteraciones en los genes *katG* y/o *inhA*. Estas mutaciones representan entre el 85 y el 90% de la resistencia informada por el servicio de detección molecular de resistencia a los medicamentos (MDDR) del CDC⁷⁰.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

3.1.1. Tipo de investigación

Estudio no experimental, longitudinal, ambispectivo que tiene como objetivo determinar la incidencia de TB-MDR en paciente VIH durante el periodo 2017.

3.1.2. Lugar

El estudio se realizó en el Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” de la Ciudad de Guayaquil. En las áreas de emergencia, consulta externa y hospitalización. Se escogió esta casa de salud debido al flujo de pacientes VIH y con TB que recibe, además de ser el centro de referencia nacional para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con enfermedades infecciosas.

3.2. Población y muestra

Universo: fue constituido por todos los pacientes VIH positivos que acudieron a la casa de salud en mención, a los diferentes servicios (Emergencia, Consulta Externa, Hospitalización).

Población: representada por los pacientes VIH con diagnóstico de TB que acuden durante el tiempo de estudio.

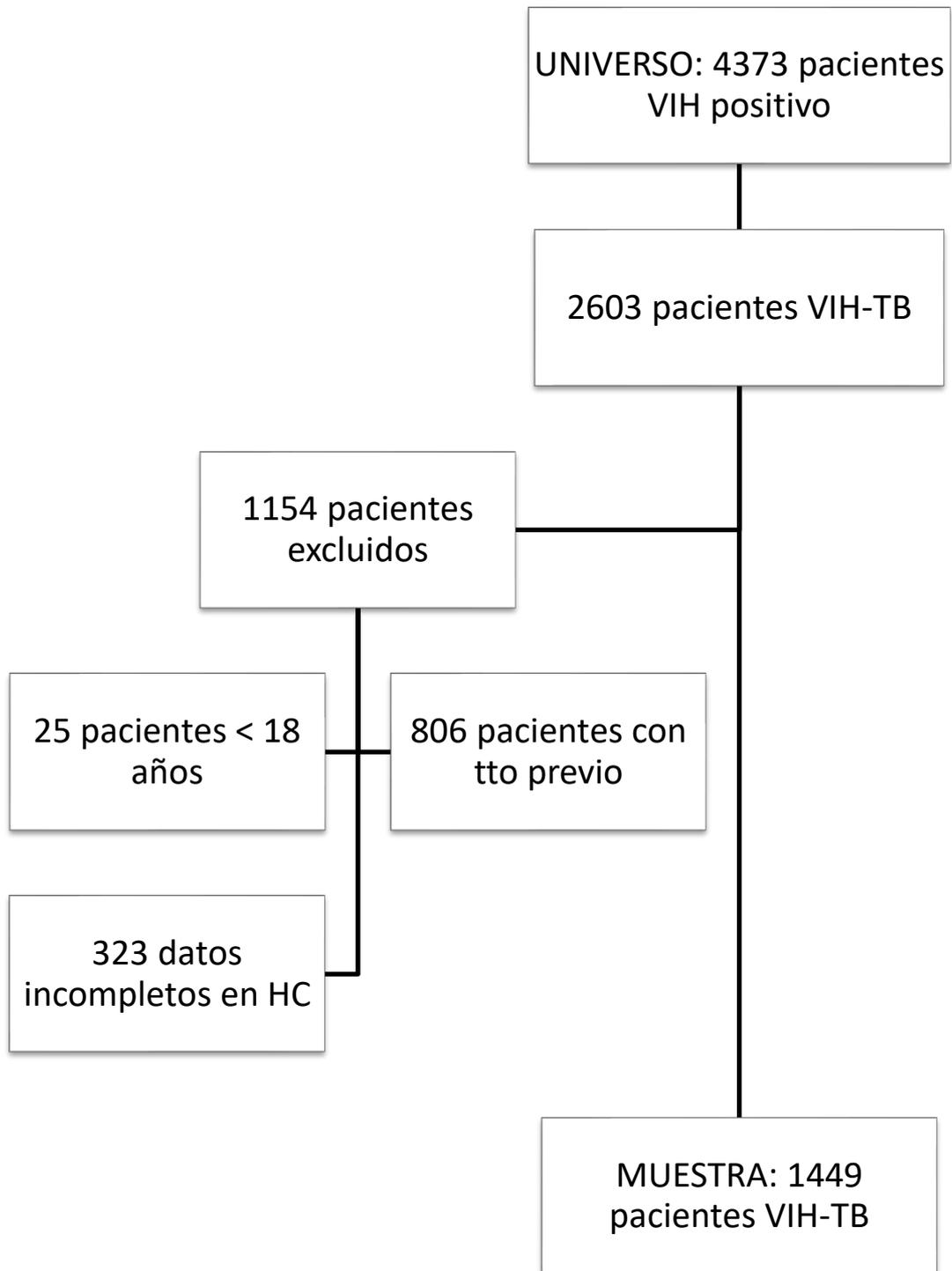
Muestra: Pacientes de la población que cumplen con criterios de inclusión.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con datos completos en historia clínica
- Pacientes con antibiograma disponible

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con tratamiento antituberculoso previo o incompleto (Resistencia Secundaria)



3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

Una vez fueron seleccionados los participantes se aplicó una ficha clínica diseñada para la búsqueda de las variables requeridas para el estudio a partir de los datos ofrecidos en las historias clínicas del departamento de estadística de la unidad hospitalaria. Se empleó este método de recolección de datos debido a la facilidad y capacidad de obtención de información que ofrece (Anexo 2).

Entre las variables de estudio se contó con los datos demográficos de los pacientes como sexo y edad, además de la localización de la TB, pruebas de sensibilidad frente a tratamiento antituberculoso, nivel de CD4+, uso de terapia antirretroviral y esquema, evolución del paciente. Para aquellos que presentaron un diagnóstico reciente de TB se indagó por sintomatología como expectoración hemoptoica, fiebre, pérdida de peso, debilidad, anorexia, sudoración nocturna.

3.3.1. Operacionalización de las variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO DE MEDICION DE DATOS	ESTADISTICA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Tiempo que han vivido los pacientes VIH positivo con TB-MDR	18-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años >70 años	Ordinal	Historia clínica	Frecuencia; Porcentaje
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino.	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino en pacientes VIH-positivo con TB-MDR	-Masculino -Femenino	Nominal	Historia clínica	Frecuencia; Porcentaje

Localización de TB	Lugar de afección del <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Lugar de afección del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en pacientes VIH positivo con TB-MDR	-Tuberculosis pulmonar -Tuberculosis ganglionar -Meningitis tuberculosa -Otras localizaciones: TB intestinal	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
Características clínicas	Síntomas que presenta el paciente frente a determinada patología	Síntomas que presenta el paciente VIH positivo con TB-MDR	SI-NO -Expectoración hemoptoica -Fiebre -Pérdida de peso -Debilidad -Anorexia -Sudoración nocturna	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
Prueba de sensibilidad: Antibiograma	Las pruebas de sensibilidad bacteriana se llevan a cabo mediante el antibiograma que sirve para medir la sensibilidad de una cepa bacteriana a uno o varios antibióticos.	Prueba para detectar la sensibilidad bacteriana a fármacos antituberculosos en pacientes con TB infectados por VIH	No TB-MDR TB-MDR	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
Nivel de CD4+	Células blancas encargadas de ayudar en la organización de la respuesta del sistema inmune frente a infecciones. El recuento de CD4 es la medición del número de estas células en un milímetro cúbico de sangre	Medición de Nivel de CD4+ en pacientes VIH positivo con TB-MDR	<200 ul 200-350 ul >350 ul	Ordinal	Historia clínica	Frecuencia; Porcentaje
Tratamiento antirretroviral	Fármacos destinados al tratamiento de la infección por VIH	Tratamiento frente a la infección por VIH en pacientes VIH positivo con TB-MDR	-SI -NO	Nominal	Historia clínica	Frecuencia; Porcentaje

Esquema antirretroviral	Combinación de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH	Combinación de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes VIH positivo con TB-MDR	-ESQUEMA 1 Efanvirenz (EFV) Emtricitabina (FTC) Tenofovir (TDF) ESQUEMA 2 Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Nevirapina (NVP) ESQUEMA 3 Didanosina (DDI) Lamivudina (3TC) Nevirapina (NVP) ESQUEMA 4 Stavudina (D4T) Lamivudina (3TC) Nevirapina (NVP)	Nominal	Historia clínica	Frecuencia; Porcentaje
Evolución	Estado actual del pacientes respecto a viva o muerte	Estado actual del pacientes respecto a viva o muerte en pacientes VIH positivo con TB-MDR	-Vivo -Muerto	Nominal	Historia clínica	Frecuencia; Porcentaje

3.3.2. Análisis de datos

Una vez recabados todos los datos, estos fueron ingresado en una base de datos de Microsoft Excel 2013; y analizados con el software estadístico SPSS versión 22. Se aplicó métodos de frecuencia, porcentaje para el desarrollo de los objetivos propuesto. Además, de métodos de relación mediante la prueba de CHI cuadrado para la asociación de las variables de mayor impacto en el estudio.

3.3.3. Cronograma

Actividad	Responsable	MESES											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Elaboración de ficha técnica.	Shanny Toral	X	X	X									

2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Shanny Toral					X	X												
3. Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Shanny Toral					X	X												
4. Elaboración de anteproyecto.	Shanny Toral							X	X										
5. Entrega del primer borrador	Shanny Toral								X										
6. Aprobación del anteproyecto.	Shanny Toral								X										
7. Recolección de datos.	Shanny Toral					X	X	X	X	X									
8. Procesamiento de datos.	Shanny Toral									X	X								
9. Elaboración final del trabajo de titulación.	Shanny Toral									X	X	X	X						
10. Entrega final de tesis.	Shanny Toral																X	X	
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Shanny Toral																		X
12. Sustentación de tesis.	Shanny Toral																		X

Con mayor detalle en Anexo 4.

3.4. Aspectos éticos y legales

Este estudio fue aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Ortega Moreira” de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y del departamento de Dirección Técnica del Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” (Anexo 1). En base a los principios éticos, se realizó la selección de participantes aplicando criterios de inclusión y exclusión descritos previamente.

Debido al diseño de la investigación, no se requirió el uso de consentimiento informado. Aunque se solicitó autorización del jefe de departamento de estadística del hospital para acceder a las historias clínicas. Para la elaboración de la base de datos se manejó un sistema de codificación numérico, con el objetivo de mantener la confidencialidad de

los pacientes. Así, los datos fueron manipulados exclusivamente por los integrantes de la investigación (Tutor y Autor).

Marco legal

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos de la Constitución de la República del Ecuador destallados a continuación^{83,84}:

- Art. 350: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica; (...), la construcción de soluciones para los problemas del país...”
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010:“(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional.
- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica de todos los niveles y modalidades del sistema;”.
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados

4.1.1. Descripción de la población de estudio

Se realizó una descripción de la muestra total del estudio, se evidenció que el 73.1% de los participante fueron del sexo masculino siendo el grupo etáreo más frecuente de 31-40 años (30.4%), seguido muy de cerca por el grupo de 18-30 años (30.1%). De igual forma, se describe la localización más frecuente de la TB, indicándose que a la cabeza se ubica la tuberculosis pulmonar (41.8%), seguida por la tuberculosis ganglionar (33.3%), meningitis tuberculosa (16.7%).

Así, se describe el estado inmunológico de los pacientes mediante el conteo de CD4+, se observó que el 54.3% de los participantes se ubicaron con por debajo del nivel inferior de CD4+ (<200 ul). A pesar, que el 50.2% de los pacientes reportaron tomar terapia antirretroviral mediante el esquema 1 (EFV- FTC – TDF); que es el más empleado por el sistema de salud. No obstante, un porcentaje considerable (33.2%) indicó no tomar terapia ARV (antirretroviral). Finalmente, al analizar el estado de los pacientes durante el momento de la toma de datos se constató que el 89.9% se encontraban vivos. Los detalles se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 2. Descripción general de pacientes VIH positivo con TB

n = 1449	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	1059	73,1
Femenino	390	26,9
Grupo etáreo		
18-30 años	436	30,1
31-40 años	440	30,4
41-50 años	280	19,3

51-60 años	174	12,0
61-70 años	65	4,5
> 70 años	54	3,7
Localización de TB		
Tuberculosis pulmonar	605	41,8
Tuberculosis ganglionar	482	33,3
Meningitis tuberculosa	242	16,7
Otras*	120	8,3
Nivel de CD4+		
<200 ul	787	54,3
200-350 ul	481	33,2
> 350 ul	181	12,5
Uso de antirretrovirales		
SI	968	66,8
NO	481	33,2
Esquema Antirretroviral		
No recibe	481	33,2
Esquema 1	727	50,2
Esquema 2	181	12,5
Esquema 3	60	4,1
Evolución		
Vivo	1303	89,9
Muerto	146	10,1

*TB intestinal

Esquema 1: EFV- FTC - TDF

Esquema 2: AZT - 3TC - NVP

Esquema 3: DDI - 3TC - NVP

4.1.2. Incidencia de TB en pacientes VIH positivos

Previo a la presentación de la Incidencia de TB, se expone la prevalencia de tuberculosis en pacientes VIH positivo que corresponde al 59.5% (2603/4373).

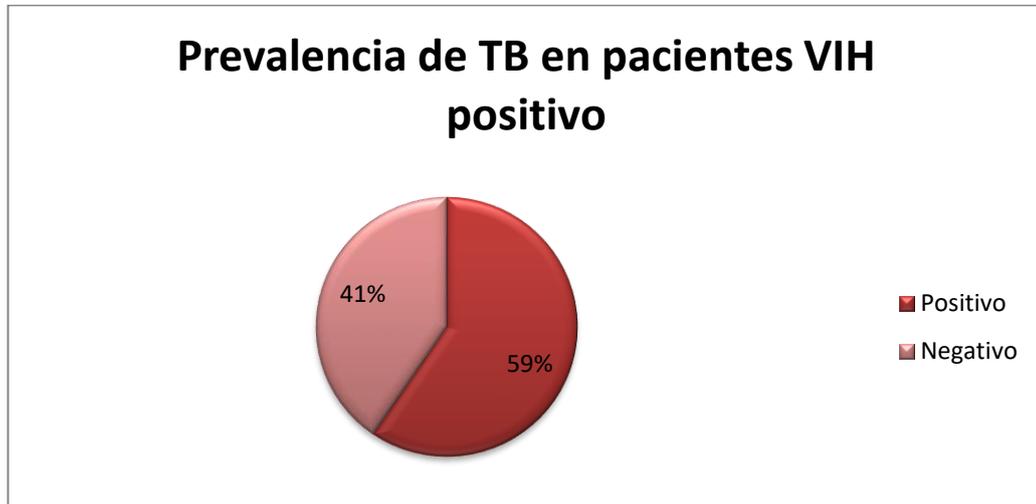


Figura 1. Prevalencia de TB en pacientes VIH positivo

Posteriormente, se describe la frecuencia de los nuevos casos de TB en la población de estudio. Se reportó 164 casos de TB de diagnóstico reciente entre los participantes, lo que se traduce en una incidencia de 11.3% de TB, según se expone en la siguiente figura.

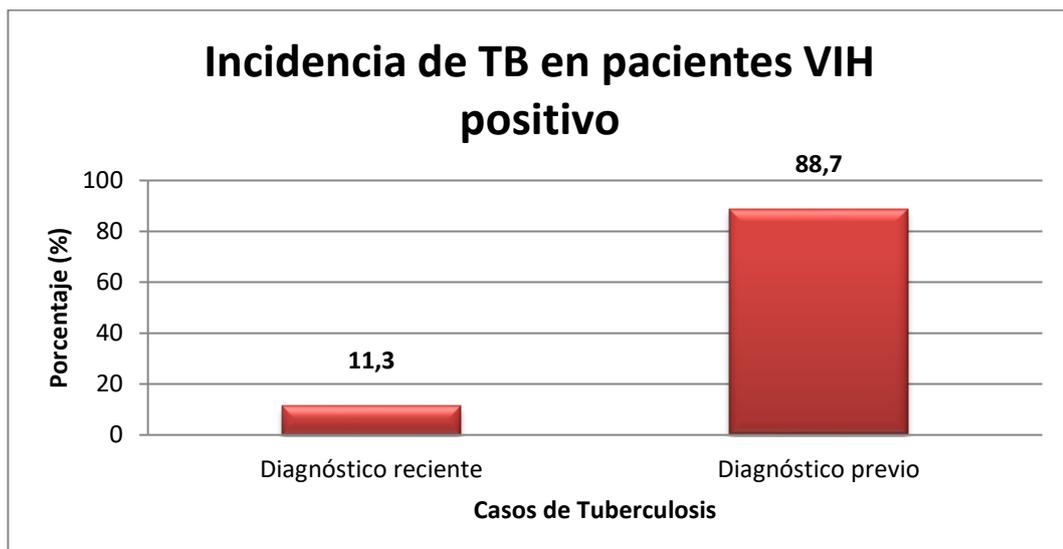


Figura 2. Incidencia de TB en pacientes VIH positivo

4.1.3. Incidencia de TB-MDR en pacientes VIH-TB

Con el objeto de indicar la incidencia de TB-MDR en aquellos pacientes VIH positivo con TB de reciente diagnóstico, se describe que 24 de 164 (14.6%) presentaron poca respuesta al tratamiento antituberculoso empleado por el sistema de salud con pruebas de sensibilidad resistentes frente al mismo, según se observa en la siguiente figura.

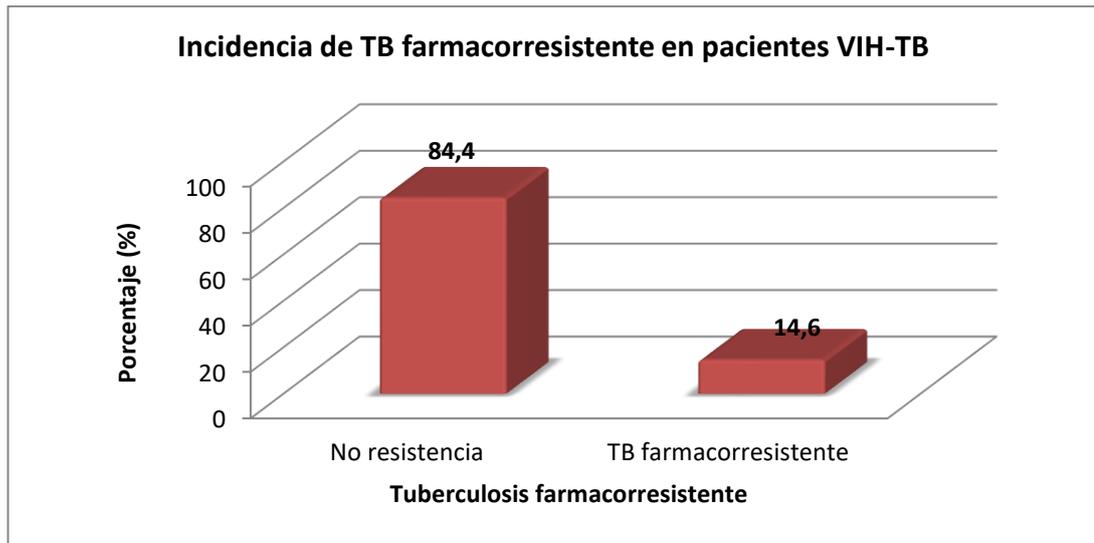


Figura 3. Incidencia de TB farmacorresistente en pacientes VIH-TB

De los cuales, el 10.6% (17/164), presentaron pruebas de susceptibilidad resistente para más de un fármaco de la terapia antituberculosa; siendo consideradas cepas multirresistentes.

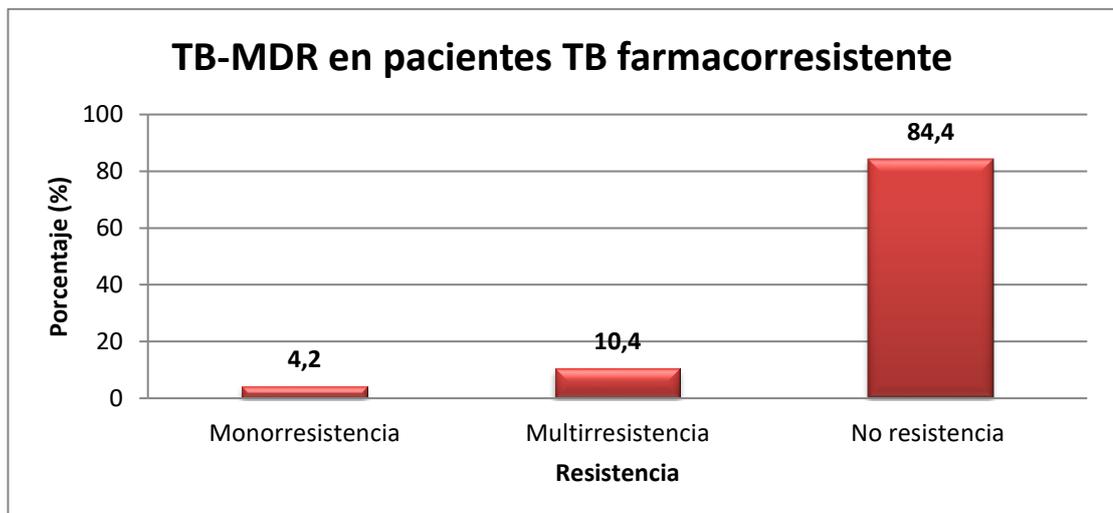


Figura 4. Incidencia de TB-MDR en pacientes VIH con TB farmacorresistente

De igual forma, se describe la frecuencia de resistencia según los fármacos empleado en el tratamiento frente a la TB; identificándose que la mayor resistencia se desarrolló frente a rifampicina con el 83.3%, seguida de la isoniazida con el 66.7%.

Tabla 3. Resistencia a fármacos antituberculosos en TB farmacorresistente

n = 24	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Tuberculosis		
Rifampicina	20	83,3
Isoniazida	16	66,7
Etambutol	6	25,0
Pirazinamida	1	4,2

4.1.4. Características epidemiológicas de los pacientes VIH-TB con TB-MDR

Se detalla las características epidemiológicas más relevantes en los pacientes con TB farmacorresistente, incluyendo aquellos con mono y multiresistencia. Se observó que el 83.3% corresponde al sexo masculino, siendo el grupo etáreo de 36-45 años el más frecuente (41.7%). De igual forma se determinó la ubicación de la TB, ubicándose la tuberculosis pulmonar a la cabeza (41.7%); mientras los niveles de CD4+ en el 54.2% de los pacientes estaban por debajo de 200 ul. Continuando, el 66.7% de los participante refirió el uso de ARV, indicándose que el 50.0% toma el esquema 1. Finalmente, la evolución indicó que el 75.0% de los pacientes se encontraba vivo en el momento de la toma de datos. Los resultados se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 4. Características epidemiológicas de pacientes VIH con TB-MDR

n = 24	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	20	83,3
Femenino	4	16,7
Grupo etáreo		
18-25 años	3	12,5
26-35 años	4	16,7
36-45 años	10	41,7
46-55 años	5	20,8
56-65 años	2	8,3
Localización de TB		
Tuberculosis pulmonar	10	41,7
Tuberculosis ganglionar	8	33,3
Meningitis tuberculosa	4	16,7
Otras*	4	16,7
Nivel de CD4+		
<200 ul	13	54,2
200-350 ul	8	33,3
> 350 ul	3	12,5
Uso de antirretrovirales		
SI	16	66,7
NO	8	33,3
Esquema Antirretroviral		
No recibe	8	33,3
Esquema 1	12	50,0
Esquema 2	3	12,5
Esquema 3	1	4,1
Evolución		
Vivo	18	75,0
Muerto	6	25,0

*TB intestinal

Esquema 1: EFV- FTC - TDF

Esquema 2: AZT - 3TC - NVP

Esquema 3: DDI - 3TC - NVP

4.1.5. Características clínicas de pacientes VIH-TB con TB-MDR.

Al indagar sobre las manifestaciones clínicas frecuentes en estos pacientes, se evidenció que el 100.0% presentó pérdida de peso, seguido de fiebre (83.3%), debilidad (79.2%); siendo los síntomas más frecuentes. Una proporción relativamente pequeña (9/24) presento expectoración hemoptoica, un síntoma reconocido de TB. El detalle se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de pacientes VIH con TB-MDR

n = 24	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Síntomas		
Pérdida de peso	24	100,0
Fiebre	20	83,3
Debilidad	19	79,2
Anorexia	16	66,7
Sudoración nocturna	12	50,0
Tos	11	45,8
Expectoración hemoptoica	9	37,5

4.1.6. Relación estadística entre TB-MDR vs sexo, grupo etéreo y nivel de CD4+

Finalmente, se realiza un análisis de relación entre TB-MDR y las variables “Sexo”, “Grupo etéreo” y “nivel de CD4+”, empleando aquellos rango que tuvieron una frecuencia considerable en la población estudiada. A partir de ello, se evidencia que no existe una relación significativa entre el sexo “masculino” y grupo etéreo “18-30 años” de los pacientes con TB-MDR. No obstante, se indica que un nivel <200 ul de CD4+ en estos pacientes presenta una relación significativa al menos en esta muestra de estudio.

		TB-MDR		Valor P
		SI	NO	
Sexo	Masculino	20	1039	0,354
	Femenino	4	386	
Grupo etáreo	18-30 años	5	431	0,377
	Otros*	19	994	
Grupo etáreo	31-40 años	4	436	0,180
	Otros*	20	989	

*Corresponde a los individuos a los otros rangos de la variable expuestos en resultados.

		TB-MDR		Valor P
		SI	NO	
CD4+	< 200 ul	13	774	0,001
	Otros*	11	651	

*Corresponde a los individuos a los otros rangos de la variable expuestos en resultados.

4.2. Discusión de resultados

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial, con gran impacto en América del Sur; evidenciándose altas tasas de incidencia en la región^{85,86}. Además, en varias áreas la coinfección TB-VIH plantea dificultades para controlar la epidemia de TB^{87,88}. Recientemente, el incremento de la resistencia a fármacos antituberculosos se ha convertido en uno de los mayores problemas en el sector de salud alrededor del mundo¹⁷.

La TB-MDR, que suele ser el resultado de una mala adherencia al tratamiento, es una forma particularmente peligrosa de tuberculosis; puesto que es causada por bacilos resistentes al menos isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos más eficaces⁸⁹. En este estudio se reportó un prevalencia de Tuberculosis en paciente VIH del 59.5%, que se considera un valor elevado y está en concordancia con reportes previos de la literatura^{2,3,85,87}. Acompañado de una incidencia de 11.3%, de los cuales el 14.6% correspondió a casos de TB farmacorresistente.

Al clasificar el tipo de resistencia se indicó que 10.6% correspondían a casos de multirresistencia y el 4.2% a monorresistencia frente a medicamentos de la terapia antituberculosa. Lo que se traduce en una elevada incidencia de TB-MDR en la población estudiada. Estos resultados, se contrastan con reportes que indican una tendencia creciente de los nuevos casos de TB-MDR en el mundo. Así se ha indicado un incidencia aproximada del 3.5% de TB-MDR a nivel mundial⁹⁰. Aunque, se reporta variaciones dependiendo de las regiones. En regiones con elevada incidencia de TB, se han reportado tasas de 14% en casos nuevos de TB-MDR⁹¹. De igual forma, un reporte indicó una incidencia de 24.1% en individuos con un diagnóstico reciente de TB⁹².

Ecuador, se ha considerado como uno de los países con las mayores tasas de TB-MDR en la región¹. Así mismo, la incidencia expuesta está en relación a reportes previos de estudios realizados en países con similares características. Por ejemplo, en Colombia se reportó una incidencia de 10.6% de TB-MDR⁹³; mientras en Perú se han indicado tasas desde 11.4 al 44.3% de TB-MDR⁹⁴. Como se describe, se observa una variedad de reporte de incidencia de TB-MDR atribuido a la distribución de la TB según las regiones de mayor o menor prevalencia de TB. No obstante, el desarrollo de resistencia a fármacos por los bacilos ha cobrado tal importancia, que se han implementado estudio de técnicas de análisis molecular y de susceptibilidad, con el objeto de identificar los mecanismos de resistencia presentados⁹⁵⁻⁹⁸.

Así, se ha indicado cepas que presentan monorresistencia o multirresistencia a diversos fármacos del esquema antituberculoso de primera línea. Una investigación reciente, indicó que 15.5% de monorresistencia a fármacos antituberculosos; siendo la estreptomycin (5.19%) y etambutol (5.19%) los medicamentos que con mayor resistencia⁹⁶. Otro estudio reporta una tasas de monorresistencia del 18.4%, siendo la isoniazida (13.2%) el más prevalente en este grupo de casos⁹⁹; lo que según los autores se considera una baja tasa de TB resistente. En este reporte, se obtuvo una frecuencia de monorresistencia de 29.2%, siendo la rifampicina (83.3%), seguida de la isoniazida (66.7%) lo que sea relacionado con estudios previos^{95,100,101}; aunque la variación entre las regiones es notable.

Por otro lado, una descripción de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes VIH con TB-MDR. Se describe que el 83.3% de los participantes fueron del sexo masculino, siendo el grupo etáreo más

frecuentes de 36-45 años (41.7%). Resultados compatibles con reportes en la literatura que indican que esta patología es frecuente en hombres jóvenes en relación al sexo femenino^{93,94,102-104}. Continuando, según los mecanismos fisiopatológicos y de diseminación, se ha establecido que la tuberculosis pulmonar es uno de los tipos más frecuentes de TB^{29,32}; lo que se observa en este estudio donde representó el 41.7% del total de los participante con TB-MDR, seguido de la TB ganglionar (33.3%). Sin embargo, se observación una frecuencia similar de la meningitis tuberculosas y otras forma de TB extrapulmonar (TB intestinal) con el 16.7%.

Por otro lado, el nivel de CD4+ constituye una de las herramientas mayormente usadas para el control y monitorización del estado inmunológico de los pacientes con VIH²⁹. En este estudio, se evidenció que el 54.2% de los pacientes con TB-MDR representaban un nivel por debajo del límite inferior de CD4+ (<200 ul). Lo que se traduce en un notable compromiso del perfil inmunológico de estos pacientes e indica el riesgo considerable para el desarrollo de patologías oportunistas, como se ha descrito en la literatura^{105,106}. El uso de terapia antiretroviral contribuye al mantenimiento y estabilidad del cuadro clínico en los pacientes con VIH, en esta muestra un porcentaje importante de pacientes indicó tomar algún esquema de ARV (66.6%); aunque un 33.3% indicó que no recibe terapia ARV por lo que se deduce la necesidad de implementar medidas más certeras en este grupo de pacientes.

Sin embargo, llama la atención que gran parte de la población total de estudio presentó valores por debajo disminuidos de las células CD4+, a pesar del uso de terapia ARV. Lo que se puede atribuir a factores como la toma irregular de los ARV, poco acceso por parte de los pacientes y la presencia de comorbilidades que alteran aún más el estado inmunológico

de los pacientes. No obstante, esas variables no han sido consideradas en este estudio y constituyen un indicio para incluir en investigaciones futuras; puesto que se han iniciado como factores de riesgo para la tuberculosis y sus diferentes formas^{51,88}.

Se reconoce que la evolución de la TB-MDR es desfavorable e incluso que aquella que es tratada tiene un peor pronóstico que la TB con sensibilidad a los fármacos. La tasa de curación varía de 60 a 75% para MDR-TB. La mortalidad sigue siendo alta, con un rango de 20 a 40%, incluso de 70 a 90% en personas coinfectadas con VIH¹⁰³. En este estudio, se reporta que el 75.0% de los pacientes TB-MDR presentaron una evolución favorable, al menos hasta el momento de la toma de datos.

En relación a las características clínicas, se indicó que el 100.0% de los participantes TB-MDR presentaron pérdida de peso en distintos grados, seguido por la fiebre (83.3%), debilidad (79.2%) y anorexia (66.7%); que aunque son síntomas frecuentes en cuadros de TB, son inespecíficos. Mientras síntomas más característicos como sudoración nocturna, tos, expectoración hemoptoica se presentaron en menor frecuencia con el 50.0%, 45.8% y 37.5% respectivamente. Estos resultados se comparan a reportes previos que indican que la pérdida de peso, fiebre y malestar son síntomas prevalentes en estos pacientes^{107,108}. Aunque difiere respecto a la tos productiva, que no se presentó con frecuencia en esta muestra^{93,94,103}.

Finalmente, se realiza un análisis de relación entre la TB-MDR y las variables sexo, grupo étnico y nivel de CD4+, encontrándose que no existe relación significativa entre las dos primeras variables y el desarrollo de TB-MDR; al menos en esta población. Sin embargo, se

observa una relación entre el nivel de CD4+ <200 ul y la TB-MDR, puesto que el valor de significancia es menor de 0.05. Lo que se traduce en que niveles bajos de CD4+ contribuyen al desarrollo de TB-MDR. No obstante, en la literatura se ha reportado asociación entre el grupo etáreo 25-34 años (OR ajustado = 4.24; 95% CI: 1.02-17.5; P = 0.046) y la resistencia a los medicamentos antituberculosos⁹⁶. Además, de asociación con el sexo masculino¹⁰⁹. Aunque tales resultados no se han reproducido en esta investigación.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- Se reportó una incidencia elevada de TB-MDR en la población de estudio, siendo la resistencia a la rifampicina e isoniazida las más frecuentes; a pesar de la implementación de medidas y estrategias para el control de la TB.
- El sexo masculino fue el más frecuente con el grupo etáreo de 36-45 años, con cuadros predominantes de TB pulmonar, uso adecuado de ARV; aunque niveles bajos de CD4+.
- Las características clínicas más frecuentes fueron pérdida de peso, fiebre, debilidad y anorexia. Siendo síntomas inespecíficos en pacientes con TB.
- No se observó relación entre el desarrollo de TB-MDR con el sexo “masculino” y grupo etáreo “18-30 años”; aunque se expone una relación significativa con el nivel del CD4+ “<200 ul.

5.2. Recomendaciones

- Se sugiere el desarrollo de estrategias que incluya un plan de atención específico para pacientes con TB-MDR, que permita el control y vigilancia de los mismos con el objetivo que disminuir la diseminación de estas cepas en la población.
- Se recomienda el desarrollo de una base de datos que incluya la epidemiología actual de estos pacientes junto con este estado inmunológico de los mismos, con la finalidad de mantener una tendencia actualizada sobre el estado de esta patología en la población; puesto que representa un importante problema de salud pública con un evidente impacto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. OMS/OPS. Situación de la coinfección TB/VIH en la Región de las Américas [Internet]. World Health Organization. 2016. Disponible en: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/03_tbhiv_in_the_americas_mdeldelgranado.pdf?ua=1
3. OMS. Estrategia Alto a la Tuberculosis [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/es/
4. Kumar K, Abubakar I. Clinical implications of the global multidrug-resistant tuberculosis epidemic. *Clin Med Lond Engl*. 2015;15 Suppl 6:s37-42.
5. Gaborit BJ, Revest M, Roblot F, Maakaroun-Vermesse Z, Bemer P, Guimard T, et al. Characteristics and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in a low-incidence area. *Med Mal Infect*. 2018;48(7):457-64.
6. Sertel Selale D, Uzun M. The value of microscopic-observation drug susceptibility assay in the diagnosis of tuberculosis and detection of multidrug resistance. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2018;126(1):38-44.
7. Mak A, Thomas A, Del Granado M, Zaleskis R, Mouzafarova N, Menzies D. Influence of multidrug resistance on tuberculosis treatment outcomes with standardized regimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):306-12.

8. Mjid M, Cherif J, Ben Salah N, Toujani S, Ouahchi Y, Zakhama H, et al. Epidemiology of tuberculosis. *Rev Pneumol Clin*. 2015;71(2-3):67-72.
9. WHO. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
10. Horsburgh R. Epidemiology of tuberculosis [Internet]. UptoDate. 2018. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis?search=epidemiologia%20de%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. WHO. Tuberculosis - A global emergency Case notification update [Internet]. World Health Organization. 1996. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/global-emergency/en/>
12. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet Lond Engl*. 2002;359(9308):775-80.
13. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9678):1861-73.
14. WHO. The World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance: anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
15. WHO. WHO meeting to co-ordinate the DOTS-Plus workplan on pilot projects for the management of multidrug resistant (MDR)

tuberculosis [Internet]. World Health Organization. 1999. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/1999/en/>

16. WHO. Basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR TB within the WHO's DOTS Strategy. Proceedings of 1998 Meeting and Protocol Recommendations [Internet]. World Health Organization. 1999. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/1999/en/>
17. Cegielski JP, Dalton T, Yagui M, Wattanaamornkiet W, Volchenkov GV, Via LE, et al. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014;59(8):1049-63.
18. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec E. Drug resistant tuberculosis. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* 2011;30(179):362-6.
19. WHO. Global Tuberculosis Report 2014 [Internet]. World Health Organization. 2016. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
20. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JT, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA.* 1992;268(10):1280-6.
21. MSP. Estrategia Nacional de Tuberculosis. Vigilancia Epidemiológica Coordinación Zonal 9. Situación de la Tuberculosis en el Ecuador [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2016. Disponible en: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/MANUAL%20%20DE%20NORMAS%20Y%20PROCEDIMIENTOS%20PARA%20EL%20CONTROL%20DE%20LA%20TUBERCULOSIS.pdf>

22. MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el control de la Tuberculosis en el Ecuador [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2014. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/OPS-libro-prevencion-tuberculosis.pdf>
23. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50 Suppl 3:S201-207.
24. Suarez GV, Vecchione MB, Angerami MT, Sued O, Bruttomesso AC, Bottasso OA, et al. Immunoendocrine interactions during HIV-TB coinfection: implications for the design of new adjuvant therapies. *BioMed Res Int.* 2015;2015:461093.
25. Reaves EJ, Shah S, France AM, Morris SB, Bradley H. In Reply: Latent tuberculous infection testing among HIV-infected persons in clinical care. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2018;22(4):468-9.
26. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions. *Indian J Tuberc.* 2010;57(4):180-91.
27. MSP. Ministra de Salud presentó Guía de Práctica Clínica para tratar la Tuberculosis [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2018. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ministra-de-salud-presento-guia-de-practica-clinica-para-tratar-la-tuberculosis/>
28. Senacyt/Fundacyt. La tuberculosis resistente crece en Ecuador [Internet]. La Hora. 2018. Disponible en: <https://lahora.com.ec/noticia/1000256506/la-tuberculosis-resistente-crece-en-ecuador>
29. Mandell, Douglas, Bennett. Mandell, Douglas y Bennet Enfermedades infecciosas. Principios y práctica + acceso online [Internet]. Séptima. Bennett J, Dorlin R, Bennett J, editores. España:

Elsevier Health Sciences; 2011. 3701 p. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=0bxVsuYi58C>

30. SA. Tuberculosis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. MedScape: Emedicine. 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/230802-overview>
31. Lozano J. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Offarm. 2014;2014:102-10.
32. Kasper D, Fauci A. Harrison's Infectious Diseases [Internet]. Décimo octava. New York: Mc Graw Hill; 2012. 3920 p. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=865>
33. Stover D. Approach to the HIV-infected patient with pulmonary symptoms [Internet]. UptoDate. 2018. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-hiv-infected-patient-with-pulmonary-symptoms?search=tuberculosis%20en%20VIH&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
34. Martin-Echevarria E, Serrano-Villar S, Sainz T, Moreno A, Casado JL, Drona F, et al. Development of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients receiving antiretroviral therapy. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2014;18(9):1080-4.
35. CDC. Disparities in diagnoses of HIV infection between blacks/African Americans and other racial/ethnic populations--37 states, 2005-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(4):93-8.
36. Murray JF. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated pulmonary disease. Clin Chest Med. 2013;34(2):165-79.
37. Churchyard GJ, Mameetja LD, Mvusi L, Ndjeka N, Hesseling AC, Reid A, et al. Tuberculosis control in South Africa: successes, challenges

and recommendations. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 2014;104(3 Suppl 1):244-8.

38. Martinson NA, Hoffmann CJ, Chaisson RE. Epidemiology of tuberculosis and HIV: recent advances in understanding and responses. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(3):288-93.
39. Viney K, Hoy D, Roth A, Kelly P, Harley D, Sleigh A. The epidemiology of tuberculosis in the Pacific, 2000 to 2013. *West Pac Surveill Response J WPSAR.* 2015;6(3):59-67.
40. Viney K, O'Connor J, Wiegandt A. The epidemiology of tuberculosis in Pacific Island countries and territories: *Asia Pac J Public Health.* 2011;23(1):86-99.
41. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Kallenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871.
42. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:223-48.
43. Sauce D, Elbim C, Appay V. Monitoring cellular immune markers in HIV infection: from activation to exhaustion. *Curr Opin HIV AIDS.* 2013;8(2):125-31.
44. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood.* 2011;117(21):5582-90.
45. Neaton JD, Neuhaus J, Emery S. Soluble biomarkers and morbidity and mortality among people infected with HIV: summary of published reports from 1997 to 2010. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):480-90.
46. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, Casazza JP, Sanga E, Saathoff E, et al. Early depletion of *Mycobacterium tuberculosis*-

specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2008;198(11):1590-8.

47. Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, Petrovas C, Reither K, Heeregrave EJ, et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2010;207(13):2869-81.
48. Behar SM. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis. *Adv Exp Med Biol*. 2013;783:141-63.
49. Nunes-Alves C, Booty MG, Carpenter SM, Jayaraman P, Rothchild AC, Behar SM. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):289-99.
50. Roca FJ, Ramakrishnan L. TNF dually mediates resistance and susceptibility to mycobacteria via mitochondrial reactive oxygen species. *Cell*. 2013;153(3):521-34.
51. Méda ZC, Sombié I, Sanon OWC, Maré D, Morisky DE, Chen Y-MA. Risk factors of tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Burkina Faso. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(7):1045-55.
52. Jones-Lopez EC, Acuna-Villaorduna C, Ssebidandi M, Gaeddert M, Kubiak RW, Ayakaka I, et al. Cough Aerosols of Mycobacterium tuberculosis in the Prediction of Incident Tuberculosis Disease in Household Contacts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(1):10-20.
53. Corbett EL, Charalambous S, Moloi VM, Fielding K, Grant AD, Dye C, et al. Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):673-9.
54. Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R, et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic--when

will we act? *Lancet Lond Engl.* 29 de mayo de 2010;375(9729):1906-19.

55. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD000171.
56. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9151):444-9.
57. Huang C-C, Tchetgen ET, Becerra MC, Cohen T, Hughes KC, Zhang Z, et al. The effect of HIV-related immunosuppression on the risk of tuberculosis transmission to household contacts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014;58(6):765-74.
58. Bekker L-G, Wood R. The changing natural history of tuberculosis and HIV coinfection in an urban area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50 Suppl 3:S208-214.
59. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(2):233-8.
60. Wolday D, Tegbaru B, Kassu A, Messele T, Coutinho R, van Baarle D, et al. Expression of chemokine receptors CCR5 and CXCR4 on CD4+ T cells and plasma chemokine levels during treatment of active tuberculosis in HIV-1-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005;39(3):265-71.
61. Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker L-G, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PloS One.* 2012;7(3):e34156.

62. del Amo J, Moreno S, Bucher HC, Furrer H, Logan R, Sterne J, et al. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;54(9):1364-72.
63. Severe P, Juste MAJ, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 2010;363(3):257-65.
64. Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2010;201(5):704-11.
65. Lahey T, Mackenzie T, Arbeit RD, Bakari M, Mtei L, Matee M, et al. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;56(1):151-8.
66. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, Mwafuirwa DT, Munthali K, Floyd S, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS Lond Engl.* 2010;24(3):417-26.
67. Jenks JD, Kumarasamy N, Ezhilarasi C, Poongulali S, Ambrose P, Yepthomi T, et al. Improved tuberculosis outcomes with daily vs. intermittent rifabutin in HIV-TB coinfecting patients in India. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2016;20(9):1181-4.
68. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;63(7):e147-95.

69. Millard J, Ugarte C, Moore D. Multidrug resistant tuberculosis. *BMJ*. 2015;350:1-4.
70. Schluger N. Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis [Internet]. UptoDate. 2018. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-molecular-mechanisms-of-drug-resistant-tuberculosis?search=tuberculosis%20multirresistente&source=search_result&selectedTitle=2~68&usage_type=default&display_rank=2#H10
71. Yang C, Shen X, Peng Y, Lan R, Zhao Y, Long B, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in China: a population-based molecular epidemiologic study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;61(2):219-27.
72. Bass JBJ, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1359-74.
73. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA*. 1993;270(1):65-8.
74. Munsiff SS, Li J, Cook SV, Piatek A, Laraque F, Ebrahimzadeh A, et al. Trends in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in New York City, 1991-2003. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;42(12):1702-10.
75. Srivastava S, Pasipanodya JG, Meek C, Leff R, Gumbo T. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability. *J Infect Dis*. 2011;204(12):1951-9.

76. Pasipanodya JG, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;55(2):169-77.
77. Dartois V. Drug forgiveness and interpatient pharmacokinetic variability in tuberculosis. *J Infect Dis.* 2011;204(12):1827-9.
78. Basu S, Orenstein E, Galvani AP. The theoretical influence of immunity between strain groups on the progression of drug-resistant tuberculosis epidemics. *J Infect Dis.* 2008;198(10):1502-13.
79. Davis JL, Kawamura LM, Chaisson LH, Grinsdale J, Benhammou J, Ho C, et al. Impact of GeneXpert MTB/RIF on patients and tuberculosis programs in a low-burden setting. a hypothetical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(12):1551-9.
80. Miller LP, Crawford JT, Shinnick TM. The rpoB gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(4):805-11.
81. Zhu J-H, Wang B-W, Pan M, Zeng Y-N, Rego H, Javid B. Rifampicin can induce antibiotic tolerance in mycobacteria via paradoxical changes in rpoB transcription. *Nat Commun.* 2018;9(1):4218.
82. Gumbo T, Louie A, Liu W, Ambrose PG, Bhavnani SM, Brown D, et al. Isoniazid's bactericidal activity ceases because of the emergence of resistance, not depletion of *Mycobacterium tuberculosis* in the log phase of growth. *J Infect Dis.* 2007;195(2):194-201.
83. CES. Ley Organica de Educación Superior [Internet]. Consejo de Educación Superior. 2010. Disponible en: http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137

84. Asamblea Nacional. Constitución del Ecuador [Internet]. Asamblea Nacional del Ecuador. 2008. Disponible en: http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_bosillo.pdf
85. Braga JU, Herrero MB, Cuellar CM de. Tuberculosis transmission in the triple border region: Brazil, Paraguay, and Argentina. *Cad Saude Publica*. julio de 2011;27(7):1271-80.
86. Silva-Sobrinho RA, Ponce MAZ, Andrade RL de P, Beraldo AA, Pinto ESG, Scatena LM, et al. Effectiveness in the diagnosis of tuberculosis in Foz do Iguacu, the triple-border area of Brazil, Paraguay and Argentina. *Rev Esc Enferm U P*. diciembre de 2013;47(6):1373-80.
87. El Kamel A, Joobeur S, Skhiri N, Cheikh Mhamed S, Mribah H, Rouatbi N. Fight against tuberculosis in the world. *Rev Pneumol Clin*. 2015;71(2-3):181-7.
88. Zielonka T. Risk factors for tuberculosis and specific manifestations of disease. *Przegl Epidemiol*. 2014;68(4):637-43.
89. Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Rev Pneumol Clin*. 2015;71(2-3):130-9.
90. Mansoori N, Douraghi M, Rajabloo AA, Taziki M, Yaseri M, Vaziri F. Mycobacterium tuberculosis Complex Drug Resistance in a High Tuberculosis Incidence Area from the WHO Eastern Mediterranean Region. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2017;20(1):428-34.
91. Durdyeva M, Tomasova S, Hovhannesy A, Karriyeva B, Dara M, Hoffmann H, et al. Drug-resistant tuberculosis in Turkmenistan: Results of the first nationwide survey. *Eur Respir J* [Internet].

2015;46(suppl 59). Disponible en:
http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA2747.abstract

92. Pavlenko E, Barbova A, Hovhannesyan A, Tsenilova Z, Slavuckij A, Shcherbak-Verlan B, et al. Alarming levels of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: results from the first national survey. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2018;22(2):197-205.
93. Montufar Andrade FE, Aguilar Londoño C, Saldarriaga Acevedo C, Quiroga Echeverri A, Builes Montaña CE, Mesa Navas MA, et al. Características clínicas, factores de riesgo y perfil de susceptibilidad de las infecciones por micobacterias documentadas por cultivo, en un hospital universitario de alta complejidad en Medellín (Colombia). *Rev Chil Infectol*. 2014;31:735-42.
94. Dávila D. Características Clínicas Y Epidemiológicas De Los Pacientes Con Diagnóstico De Tuberculosis Multidrogorresistente (Tb-Mdr Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen [Internet] [Post-grado]. [Lima-Perú]: Universidad San Marín de Porres; 2014. Disponible en:
http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1234/3/Davila_d.pdf
95. Tilahun M, Ameni G, Desta K, Zewude A, Yamuah L, Abebe M, et al. Molecular epidemiology and drug sensitivity pattern of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from pulmonary tuberculosis patients in and around Ambo Town, Central Ethiopia. *PloS One*. 2018;13(2):e0193083.
96. Adane K, Ameni G, Bekele S, Abebe M, Aseffa A. Prevalence and drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis isolated from pulmonary tuberculosis patients attending two public hospitals in East Gojjam zone, northwest Ethiopia. *BMC Public Health*. 2015;15:572.

97. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD009593.
98. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD009593.
99. Abebe G, Abdissa K, Abdissa A, Apers L, Agonafir M, de-Jong BC, et al. Relatively low primary drug resistant tuberculosis in southwestern Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2012;5:225.
100. Weldegebreal S, Mebrahtu T. Anti-tuberculosis drug resistance in Ethiopia: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2017;21(1):18-22.
101. Eshetie S, Gizachew M, Dagne M, Kumera G, Woldie H, Ambaw F, et al. Multidrug resistant tuberculosis in Ethiopian settings and its association with previous history of anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):219.
102. Dean AS, Cox H, Zignol M. Epidemiology of Drug-Resistant Tuberculosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1019:209-20.
103. Cohen KA, Abeel T, Manson McGuire A, Desjardins CA, Munsamy V, Shea TP, et al. Evolution of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis over Four Decades: Whole Genome Sequencing and Dating Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from KwaZulu-Natal. *PLoS Med.* 2015;12(9):e1001880.
104. Pang Y, Zhu D, Zheng H, Shen J, Hu Y, Liu J, et al. Prevalence and molecular characterization of pyrazinamide resistance among

multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern China. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):711.

105. Fan R, Xiang Y, Yang L, Liu Y, Chen P, Wang L, et al. Impaired NK cells' activity and increased numbers of CD4 + CD25+ regulatory T cells in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* patients. *Tuberc Edinb Scotl.* 2016;98:13-20.
106. Basile JI, Kviatcovsky D, Romero MM, Balboa L, Monteserin J, Ritacco V, et al. *Mycobacterium tuberculosis* multi-drug-resistant strain M induces IL-17(+) IFN γ (-) CD4(+) T cell expansion through an IL-23 and TGF- β -dependent mechanism in patients with MDR-TB tuberculosis. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):160-73.
107. Brode SK, Varadi R, McNamee J, Malek N, Stewart S, Jamieson FB, et al. Multidrug-resistant tuberculosis: Treatment and outcomes of 93 patients. *Can Respir J.* 2015;22(2):97-102.
108. Gao G, Lian L, Sun Y, Wei J, Xiao J, Wang X, et al. Drug resistance characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to four first-line antituberculous drugs from tuberculosis patients with AIDS in Beijing, China. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(2):124-9.
109. Bantubani N, Kabera G, Connolly C, Rustomjee R, Reddy T, Cohen T, et al. High rates of potentially infectious tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among hospital inpatients in KwaZulu Natal, South Africa indicate risk of nosocomial transmission. *PloS One.* 2014;9(3):e90868.

ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE APROBACIÓN DEL HOSPITAL



Pro
Dr. JOSE DANIEL BARRON
Dr. EDUARDO RIVAS TORRA
DIRECTOR ASISTENCIAL

Guayaquil, 24 de noviembre 2017

Dr. Eduardo Rivas
Director
Hospital Infectología

De mis consideraciones:

Yo, **Shanny Toral Santos** portadora de la cédula de identidad de numero **0925683831**, estudiante de 6to año de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Ortega Moreira" de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, solicito a usted la autorización para realizar mi proyecto de tesis en su institución "Hospital de Infectología", bajo la tutoría del Dr. Washington Aleman.

El tema de mi tesis es "Incidencia de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes VIH. Hospital infectología periodo 2017-2018"

Agradeciendo de antemano la atención a la presente

Atentamente

Shanny Toral Santos
CI#0925683831



ANEXO 2

FICHA CLINICA

FICHA CLINICA DE RECOLECCION DE DATOS

SEXO			
MASCULINO	<input type="checkbox"/>		
FEMENINO	<input type="checkbox"/>		
EDAD		<input type="checkbox"/>	
LOCALIZACION DE TB		PRUEBA DE SENSIBILIDAD	
TUBERCULOSIS PULMONAR	<input type="checkbox"/>	TB-MDR	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSIS GANGLIONAR	<input type="checkbox"/>	NO TB-MDR	<input type="checkbox"/>
MENINGITIS TUBERCULOSA	<input type="checkbox"/>		
OTRAS LOCALIZACIONES	<input type="checkbox"/>	RESISTENCIA	
		MONORESISTENCIA	<input type="checkbox"/>
		MDR	<input type="checkbox"/>
CARACTERISTICAS CLINICAS		FARMACO	
EXPECTORACION HEMOPTOICA	<input type="checkbox"/>		
FIEBRE	<input type="checkbox"/>		
PERDIDA DE PESO	<input type="checkbox"/>		
DEBILIDAD	<input type="checkbox"/>		
ANOREXIA	<input type="checkbox"/>		
SUDORACION NOCTURNA	<input type="checkbox"/>		
CD4+		TARGA	
<200 UL	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>
200-350 UL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
>350 UL	<input type="checkbox"/>		
EVOLUCION		ESQUEMA	
VIVO	<input type="checkbox"/>	AZT-3TC-NVP	<input type="checkbox"/>
MUERTO	<input type="checkbox"/>	DDI-3TC-NVP	<input type="checkbox"/>
		D4T-3TC-NVP	<input type="checkbox"/>
		NO RECIBE	<input type="checkbox"/>

ANEXO 3

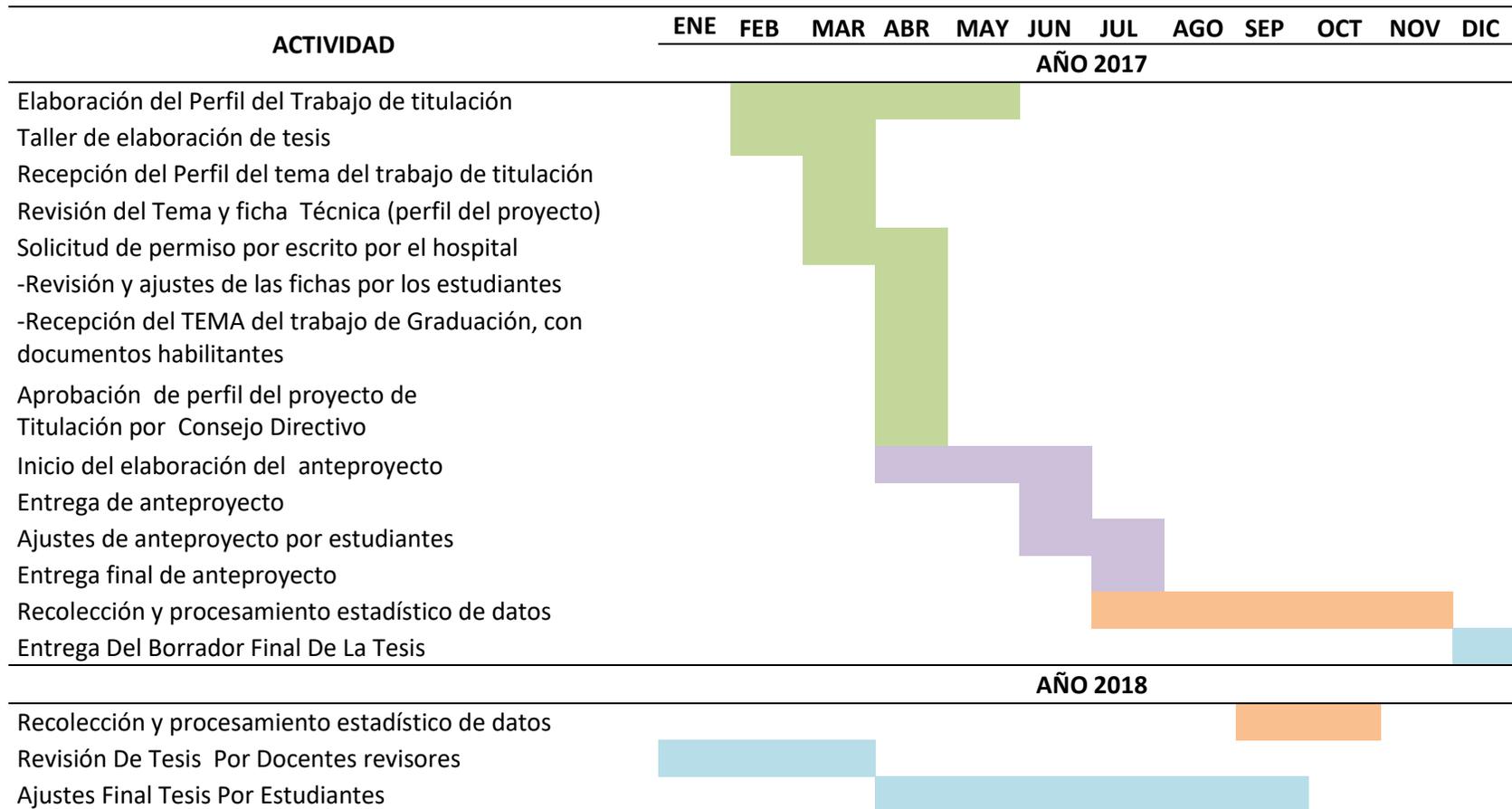
ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA TB-MDR SEGÚN MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE ECUADOR

Patrón de resistencia	Esquema sugerido	Duración mínima (meses)	Observaciones
H (± S)	R Z y E (± FQ)	6-9	Usar FQ en lesiones pulmonares extensas o crónicas.
H y E (± S)	R Z y FQ	9-12	Usar inyectable de segunda línea los 3 primeros meses.
H, E, Z, (± S)	2-3 Cm R FQ Eto/15-16 R FQ Eto. (± Z)	18	Usar inyectable de segunda línea los 6 primeros meses en lesiones pulmonares extensas o crónicas. Usar Z si no existe resistencia. Usar este esquema en caso de sospecha de resistencia a H, en ausencia de resultados de PSD. Si el cultivo es positivo después del segundo mes, repetir PSD.
Z	2 RHE/ 7 HR	9-12	
E	2 RHZ/ 4 HR	6	
R	6-8 Cm LFx Eto Cs (Z) (E) H/ 12-16 LFx Eto Cs (Z) (E) H	18	Si se comprueba resistencia a H, suspenderla y continuar esquema.

Tomado de: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el control de la Tuberculosis en el Ecuador [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2014. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/OPS-libro-prevencion-tuberculosis.pdf>

ANEXO 4

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



Elaboración artículo de científico

Entrega Final De La Tesis

Entrega de artículo científico

Entrega Documento Habilitantes Para Sustentación

Proceso De Sustentación

