

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA CON ÉNFASIS EN EPIDEMIOLOGÍA

CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE RESISTENCIA A DROGAS ANTIFÍMICAS DE
PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LOS AÑOS 2013-2015.
GUATEMALA, 2017.
TESIS DE POSGRADO

MARITZA SAMAYOA PELÁEZ DE HUITZ
CARNET 24713-14

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, JULIO DE 2017
CAMPUS CENTRAL

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA CON ÉNFASIS EN EPIDEMIOLOGÍA

CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE RESISTENCIA A DROGAS ANTIFÍMICAS DE
PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LOS AÑOS 2013-2015.
GUATEMALA, 2017.

TESIS DE POSGRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

POR

MARITZA SAMAYOA PELÁEZ DE HUITZ

PREVIO A CONFERÍRSELE

EL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA CON ÉNFASIS EN EPIDEMIOLOGÍA

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, JULIO DE 2017
CAMPUS CENTRAL

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR

RECTOR: P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.

VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO

VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS

SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DECANO: DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ

SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN

NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

LIC. AMALIA CAROLINA GIRÓN CALLEJAS

TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN

DR. DANIEL ELBIO FRADE PEGAZZANO

MGTR. JUDITH MARINELLY LOPEZ GRESSI

MGTR. LUIS PABLO MÉNDEZ ALBUREZ

Guatemala, 18 de abril del año 2017

Dr. Daniel Frade
Director de Postgrados
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rafael Landívar

Estimado Dr. Frade:

Le saludo de manera atenta deseándole éxitos en sus actividades diarias. Por este medio le informo que he revisado críticamente el informe final de la tesis titulada "Caracterización de los perfiles de resistencia a drogas antifímicas de primera línea en Guatemala en los años 2013 al 2015" de la Licda. Maritza Samayoa Peláez, carne 2471314. Este informe final cuenta con mi aprobación, en calidad de asesora de tesis, para ser revisado por el comité de tesis de la Universidad.

Cordialmente,



Amalia Girón Callejas, MSc.
Asesora de tesis

cc. Licda. Maritza Samayoa Peláez
Archivo



Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Posgrado de la estudiante MARITZA SAMAYOA PELÁEZ DE HUITZ, Carnet 24713-14 en la carrera MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA CON ÉNFASIS EN EPIDEMIOLOGÍA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09340-2017 de fecha 16 de junio de 2017, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE RESISTENCIA A DROGAS ANTIFÍMICAS DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR EN LOS AÑOS 2013-2015. GUATEMALA, 2017.

Previo a conferírsele el grado académico de MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA CON ÉNFASIS EN EPIDEMIOLOGÍA.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 3 días del mes de julio del año 2017.



LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA
CIENCIAS DE LA SALUD
Universidad Rafael Landívar

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que es causada por un grupo de micobacterias del complejo *M. tuberculosis*, que está conformado por: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*. La micobacteria más comúnmente asociada a la tuberculosis en el humano es *M. tuberculosis*, siendo entonces la más importante desde el punto de vista sanitario. Sin embargo, este complejo de micobacterias, presenta la misma sintomatología y tratamiento, por eso es importante realizar un diagnóstico diferencial en los pacientes inmunocomprometidos y en niños.

El tratamiento inicial de elección incluye una combinación estándar de cuatro antibióticos (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazidamina) administrada durante seis meses. A esta combinación se le conoce como tratamiento de primera línea.

Para el diagnóstico de la tuberculosis se utilizan diferentes métodos bacteriológicos (cultivo, métodos moleculares, baciloscopía) y no bacteriológicos (rayos x, sospecha clínica) que permite determinar la presencia de la micobacteria en las muestras seleccionadas.

Así también existen métodos de detección de la resistencia entre las que se encuentra el método de Canetti, prueba de amplificación de ácidos nucleídos mediante la reacción en cadena de la polimerasa, prueba de nitrato reductasa y método de MODS.

En Guatemala se tiene un promedio de 40 pacientes MDR diagnosticado por año, en los últimos años, pero estos han sido captados cuando ya presentan dificultad en el tratamiento de primera línea, ya cuando la enfermedad ha avanzado, dificultando así la curación de los pacientes y tomar las medidas respectivas para disminuir el riesgo a estos pacientes.

Por lo que en el presente estudio se tiene como objetivo caracterizar los perfiles de resistencia a drogas antituberculosas de primera línea en pacientes con tuberculosis pulmonar en Guatemala en los años 2013 al 2015.

Es un estudio transversal descriptivo, en donde se utilizarán los datos registrados en las bases de datos del PNT y LNS de los años 2013-2015.

Contenido

| | |
|----------------------------------|----|
| I. Introducción..... | 1 |
| II. Marco teórico | 2 |
| III. Antecedentes | 12 |
| IV. Justificación..... | 14 |
| V. Objetivos..... | 15 |
| a. Objetivo general..... | 15 |
| b. Objetivos específicos | 15 |
| VI. Diseño de investigación..... | 16 |
| VII. Metodología..... | 18 |
| VIII. Resultados..... | 20 |
| IX. Discusión | 28 |
| X. Limitantes del estudio | 34 |
| XI. Conclusiones..... | 35 |
| XII. Recomendaciones..... | 36 |
| XIII. Referencias | 37 |

I. Introducción

La terapia antifímica en el país está constituida por un conjunto de medicamentos (rifampicina, isoniacida, pirazidamida, etambutol y estreptomycin) que dura 6 meses, así mismo hay medicamentos de segunda línea que el paciente toma cuando los antifímicos anteriores tienen alguna resistencia, en estos casos, el tratamiento dura dos años o más.

En Guatemala en el año 2003 se realizó un estudio para caracterizar a los pacientes con tuberculosis que estaban en terapia antifímica en Guatemala; evidenciándose que los pacientes con antecedentes de haber recibido previamente tratamiento antifímicos, un 26% tuvo resistencia a estos medicamentos y en los pacientes nuevos, o sin exposición previa a antifímicos, la resistencia fue de 3%. Lo que produce que el paciente tenga que tomar otro conjunto de medicamentos que dura dos años, lo que aumenta el riesgo de abandono y que el paciente no se cure, y al sistema de salud aumenta estos costos pues los medicamentos son más caros y los pacientes requieren mayores cuidados., por lo que se debe de mejorar la asistencia a los pacientes que están tomando la primera línea de tratamiento.

El Laboratorio Nacional de Salud –LNS- es el laboratorio de referencia donde se realizan las pruebas de resistencia a las drogas antifímicas (isoniacida, rifampicina, estreptomycin y etambutol) a nivel nacional. Por otro lado, el Programa Nacional de Tuberculosis -PNT- es la entidad responsable de llevar el registro de las notificaciones de pacientes que son diagnosticados con tuberculosis e ingresados a tratamiento. La información que ambas instituciones registran sistemáticamente en sus bases de datos constituye la fuente de información sobre la situación y tendencias de la tuberculosis en Guatemala; sin embargo, estas bases de datos son independientes y no son analizadas como un todo por el Ministerio de Salud.

Se analizaron los datos generados por el Laboratorio Nacional de Salud y el Programa Nacional de Tuberculosis, permitiendo obtener la siguiente información, las áreas con mayor casos de tuberculosis son Escuintla, Retalhuleu y Suchitepéquez, teniendo que en los años estudiados se cuenta con 8163 casos a los cuales se divide en nuevos 7560 y antes tratados 603 los a los cuales se realizaron 241 pruebas de sensibilidad, teniendo las áreas con mayor número de casos drogorresistente Guatemala y Escuintla, con un 15% (IC95% 11-20%) de multidrogorresistencia, no se observó diferencia entre la prevalencia de los casos nuevos y antes tratados.

II. Marco teórico

Características socio demográficas de Guatemala

Guatemala está organizada en 22 departamentos, 334 municipios y 25 comunidades lingüísticas divididas en cuatro pueblos: el maya con 39,5%, el garífuna 0.1%, xinca 0,1% y el ladino o mestizo con el 60,4% (1).

En el área metropolitana habita el 23% de la población de la cual un 51.5% habita en áreas rurales del país. Del total de la población el 40% es indígena y habita en su mayoría en la región noroccidental del país, caracterizada por ser la región con los mayores índices de pobreza y ruralidad (1).

El estudio de Evaluación de la Pobreza en Guatemala realizado por el Banco Mundial señala que el país fue capaz de reducir la pobreza de un 56% al 51% entre los años 2000 al 2006. No obstante cifras oficiales del año 2011 indican que la pobreza ha aumentado nuevamente a un 53.7%.

La pobreza y el hacinamiento, entre otros factores, aumentan la probabilidad de padecer tuberculosis ya que permite condiciones en que la micobacteria se desarrolle en el huésped.

Tomando en cuenta que los departamentos con mayor carga de tuberculosis son Escuintla, Retalhuleu, Suchitepéquez, San Marcos que también se conocen como los departamentos con alta migración interna por las plantaciones de café, azúcar, etc condiciones que aumentan la pobreza y el hacinamiento en estos departamentos, que son características que favorecen la aparición de nuevos casos de tuberculosis (2).

Vigilancia epidemiológica de la tuberculosis en Guatemala

Según el Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del sector salud de Guatemala, se entiende como vigilancia epidemiológica un proceso lógico y práctico de observación sistemática, activa y prolongada y de evaluación permanente, de la tendencia y distribución de casos y defunciones y de la situación de salud de la población (3,4).

En Guatemala el Centro Nacional de Epidemiología es la institución que regula la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis, para lo cual contempla tres tipos de vigilancia:

- a. Vigilancia activa: búsqueda activa de contactos del caso primario en el núcleo familiar y en su entorno social y laboral.
- b. Vigilancia pasiva: esta vigilancia se realiza a través de la pesquisa de casos sospechosos de tuberculosis, entre los individuos mayores de 10 años que asisten a los servicios de salud independientemente del motivo de consulta
- c. Vigilancia especializada: esta vigilancia se enfoca a los casos en que se sospecha de drogoresistencia y multidrogoresistencia (5).

El Reglamento Sanitario Internacional para la tuberculosis, de la OMS indica que la vigilancia es la compilación y análisis de datos de forma sistemática y continua con fines relacionados a salud pública y la difusión oportuna, para su evaluación y para dar la respuesta de salud pública que sea procedente, es importante establecer un sistema de vigilancia constante a nivel de país, en donde la OMS establece que esta vigilancia se puede realizar a través de la realización rutinaria de prueba de sensibilidad a drogas.

Generalidades de la tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que es causada por un grupo de micobacterias del complejo *M. tuberculosis*, que está conformado por: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*. La micobacteria más comúnmente asociada a la tuberculosis en el humano es *M. tuberculosis*, siendo entonces la más importante desde el punto de vista sanitario. Sin embargo, este complejo de micobacterias, presenta la misma sintomatología y tratamiento, por eso es importante realizar un diagnóstico diferencial en los pacientes inmunocomprometidos y en niños (6,7).

La tuberculosis se adquiere por la inhalación de gotitas provenientes de la tos o el estornudo de una persona infectada con la micobacteria (8).

La tuberculosis puede manifestarse en cualquier órgano externo al pulmón, llamándose tuberculosis extrapulmonar, ya que la micobacteria se disemina por todo el organismo; sin embargo, la enfermedad pulmonar es la más frecuente (80-85% de todos los casos diagnosticados) debido a que el bacilo necesita abundante oxígeno para multiplicarse (9).

Se identifica como caso “sospechoso” o sintomático respiratorio a las personas mayores de 10 años que presenten tos y expectoración de más de 15 días de evolución (5).

Los casos se pueden clasificar de la siguiente forma:

1 Bacteriológicamente confirmado

- Paciente con baciloscopía positiva (frotis de esputo en los que se observan bacilos sugestivos de micobacterias, es decir alcohol acido resistentes)
- Paciente con baciloscopía negativa y con cultivo positivo
- Paciente con baciloscopia negativa y Gene-Xpert detectado

2 Clínicamente confirmado

- Paciente con baciloscopías negativas y rayos X sugestivos de tuberculosis pulmonar
- Paciente con baciloscopía negativa y con características clínicas sugestivas de tuberculosis pulmonar

Teniendo la clasificación de los tipos de tuberculosis es importante conocer las definiciones que se usan para clasificar a un paciente:

- a. Caso nuevo: paciente que es diagnosticado por primera vez y que no ha tenido episodios previos de tuberculosis.
- b. Casos previamente tratados: es un nuevo episodio de tuberculosis registrado en un mismo paciente, que afirma haber recibido tratamiento antifímico durante un mes o más en el pasado.
- c. Recaída: paciente con tratamiento previo, que fue declarado curado o con tratamiento completo al final de su ciclo de tratamiento, y que recibió el diagnóstico de tuberculosis nuevamente.
- d. Fracaso: son pacientes que tienen baciloscopías positivas en los controles del mes 4 o 5 de tratamiento.
- e. Perdida en el seguimiento: pacientes previamente tratados, que fueron declarados perdidos (abandonos) durante el seguimiento del tratamiento (10).

También existe una clasificación de los pacientes cuando han concluido su tratamiento:

- a. Curado: paciente que concluyó su tratamiento y que tiene las últimas dos baciloscopías con resultado negativo.
- b. Tratamiento completo: paciente que concluyó su tratamiento pero que no tiene las últimas baciloscopías que respalden que negativizó al finalizar el tratamiento.
- c. Fracaso: paciente que en el mes 4 o 5 de tratamiento, sus baciloscopías resultaron positivas y fue confirmado el aislamiento de la micobacteria a través de un cultivo.

Estas categorías se ven reflejadas en la figura No.2 en donde se presenta el flujograma de la caracterización de los pacientes según su tratamiento antituberculoso.

Figura No.1 Flujograma de tratamiento, seguimiento y caracterización de pacientes con tratamiento antituberculoso



Infección, latencia y reactivación

La caracterización química de los componentes estructurales de *M. tuberculosis* ha permitido el estudio de las propiedades biológicas del mismo, los componentes pépticos y peptídicos son responsables del estímulo de la respuesta inmune celular y de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Se debe de clasificar en dos:

a. Primo infección tuberculosa: es el conjunto de fenómenos biológicos que tiene lugar cuando el sujeto entra en contacto por primera vez con el bacilo tuberculoso, durante esta infección el 95% de los pacientes se mantienen asintomáticos y solo 5% desarrolla enfermedad aparente.

Se considera que al menos 10-200 bacilos es la dosis infectiva. La zona de infección preferente es la mejor ventilada del pulmón y corresponde a la región sub pleural del lóbulo inferior (11).

b. Infección latente: es cuando el paciente tiene los bacilos en un estado latente que no causa enfermedad (ni signos, ni síntomas). En términos generales el 90% de las personas infectadas, el bacilo se mantiene en estado latente por toda su vida, situación que cambia drásticamente con el VIH en donde se estima que un 50-60% de los infectados, salen de la fase latente y sufren de una reactivación tuberculosa (11).

c. Reactivación tuberculosa: se le llama así a la aparición de la enfermedad en un paciente que ya había estado en contacto con el bacilo. También pueden existir casos de reactivación exógena, es decir cuando el paciente tiene una reinfección de la micobacteria por un nuevo contacto con la misma. (11)

Los síntomas comunes de la tuberculosis pulmonar activa en personas sin ningún compromiso inmune son: tos productiva, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos (11). Los síntomas varían para pacientes infantiles y pacientes con alguna inmunosupresión, siendo estas no específicas, pueden padecer sudoración nocturna, pérdida de peso, y algunas presentan tos, pero no productiva, lo que confunde con alguna otra enfermedad, ya que el sistema inmune presenta deficiencias para desarrollar actividades contra los microorganismos, lo que no permite que el cuerpo luche contra la infección de la tuberculosis para el desarrollo de la enfermedad.

Diagnóstico

Para la identificación de los pacientes se requiere de una serie de técnicas diagnósticas que, en conjunto, permite tener un diagnóstico certero. Entre las técnicas diagnósticas están:

- a. Baciloscopía: es la técnica más utilizada para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar por ser una técnica rápida (48 horas máximo) y que permite mantener el control de la eficacia del tratamiento de tuberculosis pulmonar en adultos. Tiene una especificidad mayor del 98% ya que la mayoría de casos en los que se observan bacilos alcohol acido resistente (BAAR), estos corresponden a micobacterias; tiene una sensibilidad del 75% ya que necesita la cantidad de unos 5,000 bacilos/ml para que pueda ser detectado al microscopio (6). Esta técnica se basa en realizar un frote con la muestra del paciente en donde con la tinción de Zielh Nelsen se logra realizar una tinción diferencial en donde los bacilos se observan de color fucsia y un contraste de color azul (9).
- b. Cultivo: este es el estándar de oro para la detección de las micobacterias, ya que permite el crecimiento, asilamiento e identificación de la micobacteria, permitiendo además determinar la presencia de bacilos viables o no en el paciente con tuberculosis. Este método de diagnóstico se puede realizar en medio líquido o sólido, para poder evidenciarse la muestra debe de tener un mínimo de 10 a 100 bacilos/ml. Teniendo en cuenta que la baciloscopía tiene una sensibilidad del 75% y junto con el cultivo se aumenta a un 90% de probabilidad de detectar a los pacientes (3).
- c. Biología molecular: este método es uno de los más nuevos para detectar la presencia de la micobacteria en los pacientes que se sospecha que padecen de esta enfermedad, este método en donde se detecta el ADN de las micobacterias, aumentado la sensibilidad (98%) y especificidad (99%) de los resultados, teniendo cuidado de no usarlo para el seguimiento de pacientes con tratamiento, ya que al momento de que el paciente está en tratamiento puede presentar ADN de micobacterias muertas que puede interferir con el resultado, esta metodología puede tardar de 2 horas hasta dos días, lo que hace que su diagnóstico sea más rápido aumentando la posibilidad de un diagnóstico más certero y confiable, para poder detectar con esta metodología solo se necesita la cantidad de 5 a 90 bacilos/ml (12,13).

Tratamiento

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar. El tratamiento inicial de elección incluye una combinación estándar de cuatro antibióticos (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazidamina) administrada durante seis meses. A esta combinación se le conoce como tratamiento de primera línea:

- a. Isoniacida: es un medicamento de hidracida del ácido isonicotínico (INH), en un antibiótico bactericida que afecta a los bacilos en estado de replicación, afecta la síntesis del ácido micólico (14,15).
- b. Rifampicina: es un derivado sintético de la rifamicina, es un antibiótico bactericida que inhibe la síntesis de la proteína y la síntesis del ácido ribonucleico, afectando a los bacilos tuberculosos intracelulares como extracelulares (14,16).
- c. Etambutol: análogo sintético de la 1,2-etanodiamina, con acción bacteriostático que inhibe la síntesis de la pared celular, es utilizada contra *M. tuberculosis*, *M. bovis* y algunas micobacterias no específicas. Se utiliza en combinación con otros fármacos antituberculosos para impedir o retrasar la aparición de cepas resistentes (14,17).
- d. Pirazinamida: derivado sintético de la nicotinamida, es un antibiótico bactericida útil para tratar *M. tuberculosis* latente; este antibiótico se activa en medio ácido, en los bordes necróticos tuberculosos en las que las células de inflamación producen ácido láctico (14,18).

El tratamiento de segunda línea está conformado por diferentes medicamentos que puede ser una mezcla de 6 a 8 medicamentos, los que están normados en Guatemala son:

- a. Amikacina: es un aminoglucósido, con acción bactericida que posee una fuerte actividad contra la micobacteria,
- b. Kanamicina: es un aminoglucósido, antibiótico bactericida con una fuerte actividad antituberculosa, inhibe la síntesis de las proteínas.
- c. Levofloxacin: es una fluoroquinolona, antibiótico bactericida con fuerte actividad antituberculosa, inhibe el ADN girasa
- d. Capreomicina: es un polipéptido cíclico, antibiótico bactericida de fuerte actividad antituberculosa que inhibe la síntesis de proteínas
- e. Cicloserina: es un análogo de la D-alanina, es un antibiótico bacteriostático, que inhibe la síntesis de la pared celular (19).

El tratamiento de un paciente con tratamiento multidrogorresistente es prolongado y con fármacos difíciles de conseguir, menos efectivos y mucho más costosos, teniendo un costo de \$ 10,000, si es comprado con de forma independiente por el país, pero existe un comité Luz Verde que está conformado por diferentes países que al momento de tener el aval de este comité el costo es reducido a \$ 2,000 en los países en vía de desarrollo (19).

Las mutaciones genéticas que conducen a la emergencia de resistencia clínica al tratamiento son generadas espontáneamente a muy bajas tasas durante el proceso de replicación bacteriana; es decir que algunos microorganismos presentan una resistencia natural a los fármacos, resistencia que no se manifiesta a menos que las micobacterias sean expuestas a los medicamentos a concentraciones subóptimas. En una población de bacilos tuberculosos, por mutación espontanea natural, un microorganismo es resistente a INH por cada 10⁶ bacilos, a Rif 1*10⁸ y para estreptomycinina 1*10⁵. Estas mutaciones son generadas en diferentes genes bacterianos, por lo que la posibilidad de la acumulación de mutaciones y resistencia a varios medicamentos, es igual al producto de sus respectivas tasas de mutación (20).

Tomando en cuenta que la población bacteriana en una lesión cavitaria puede ser de 10⁹ y de 10⁵ en lesiones nodulares o caseosas, entonces esto demuestra que al tomarse un solo fármaco como tratamiento se seleccionaría una población de bacilos, lo que causaría la resistencia a ese fármaco en poco tiempo. Al administrar dos o más fármacos se disminuye la probabilidad de la aparición de resistencia (21,22).

Método de detección de resistencia antifímicas

Luego de identificar la presencia de la micobacteria en el paciente, es importante en algunos casos, como aquellos que han sido tratados previamente, determinar la resistencia a alguna droga de tratamiento. Los siguientes métodos de laboratorio permiten identificar la resistencia de la micobacteria al tratamiento antifímico:

- a. Método de Cannetti; es un método utilizado en medio sólido y es considerado el patrón de oro, para la detección de la resistencia, en donde se utiliza las drogas en diferentes concentraciones (isoniacida 0.2mcg/ml, rifampicina 1mcg/ml, etambutol 5mcg/ml y estreptomycinina 2mcg/ml) y un estándar concentrado de la micobacteria de 1mcg/ml. Los resultados se obtienen en un promedio de 60 a 90 días, ya que primero la muestra se cultiva y al salir el cultivo positivo se procede a realizar la prueba de sensibilidad (23).

- b. Prueba de amplificación de ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Uno de los métodos que permite determinar patrones de sensibilidad es el llamado INNO-LiPA Rif TB, el cual amplifica la región de 70 pb del gen *rpoB* y por medio de hibridización de sondas, permite identificar mutaciones asociadas a resistencia a la rifampicina. Otro método es el Genotype MTBDRplus, que permite usar una cepa aislada de medios sólidos o líquidos, o de esputo con frotis positivos; este método detecta los genes *katG*, *mabA-inhA*, *rpoB*, que representan el 78.5% de la resistencia a isoniacida y el 95% a rifampicina (23).
- c. Prueba de nitrato reductasa: este método es conocido como prueba de Griess en donde se determina la capacidad de la micobacteria de utilizar los nitratos en el medio Lowesten Jensen, que con cambio de color se observa el cambio a nitritos, el tiempo promedio de los resultados es entre 7 a 18 días después de tener un cultivo positivo o de 21 a 28 días se aplica la muestra directamente (23).
- d. Método MODS (observación microscópica y sensibilidad a drogas) se basa en el crecimiento rápido de *M. tuberculosis* en medios líquidos, y la observación microscópica diaria, suele observarse crecimiento bacteriano a partir del 7mo día y el agregado de INH y Rif permite determinar la sensibilidad o resistencia a las mismas (19).

Validez de las pruebas de sensibilidad:

Las pruebas resistencia a rifampicina y a la isoniacida son las drogas más reproducibles respectivamente, mientras que la estreptomycin y etambutol presentan más limitaciones por lo que se deben tener criterios clínicos y de laboratorio en su interpretación (19).

El papel de la resistencia a la rifampicina es un marcador a multidrogorresistencia ya que el 90% de las cepas resistentes a esta también lo es al menos a la isoniacida en pacientes con tratamientos previos (11,19).

Cuando ya se tiene el dato de las pruebas de sensibilidad se debe de catalogar el tipo de resistencia:

- a. Farmacorresistencia: es cuando se tiene resistencia a alguna droga de tratamiento antifímico.

- b. Monorresistencia: cuando se tiene resistencia a una sola de las drogas de primera línea.
- c. Polirresistencia: cuando se tiene resistencia a dos o más drogas de primera línea pero que no sea resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina
- d. Multidrogorresistencia (MDR): cuando se tiene resistencia tanto a isoniacida como a rifampicina (19,20).
- e. Extremadamente resistente (XDR): cuando se tiene resistencia a drogas de primera línea, a una fluroquinolona y a un inyectable (amikacina, kanamicina, capriomicina, imipenem) al mismo tiempo. Siendo el tratamiento más prolongado hasta 24 meses, lo que dificulta más la curación y la adhesión al tratamiento para estos pacientes (19).

La resistencia a los antituberculosos regularmente es producida por mutaciones cromosómicas aleatorias. Usualmente, los sitios de resistencia para fármacos no están entrelazados por lo que la probabilidad de que se presenten espontáneamente cepas mutantes con resistencia a más de un fármaco es baja (24). Por este motivo es necesario el empleo de 2 o más fármacos, pues es factible que al menos sea susceptible a uno de ellos (20,21).

La OMS ha estimado que de casos MDR se encuentra alrededor del mundo unos 50 millones de personas están infectados por bacilos TB-MDR (23).

III. Antecedentes

Según la Organización Mundial de la Salud –OMS- “la tuberculosis sigue siendo la segunda causa de mortalidad, después del sida, a nivel mundial”. En el año 2013, 9 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.5 millones murieron por esta enfermedad (25). Para el 2013 la OMS estimó que 550 000 niños enfermaron de tuberculosis y 80 000 niños con VIH murieron de tuberculosis.

Se calcula que 480 000 personas desarrollaron tuberculosis multirresistente a nivel mundial en 2013 (6,25)

En un estudio realizado en Santiago de Costonela, Madrid en los años 1989 y 1993 se analizaron 228 aislamientos clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*, se encontró un 5,3% de resistencia global a la estreptomina e isoniacida, un 2,6% a la rifampicina, un 1,7% al etambutol y un 0,4% a la pirazinamida. En cuanto a la resistencia primaria, la proporción de resistencia a estreptomina, isoniacida y ambos medicamentos fue de 2,6, 1,7 y 0,4% respectivamente, sin que hubiera diferencias significativas en las resistencias primarias de los pacientes infectados por el VIH y de la población general. En lo referente al patrón de multirresistencia, se identificaron un total de 6 cepas que se distribuyeron de la siguiente forma: 3 para isoniacida, rifampicina, estreptomina y etambutol, 2 para isoniacida y rifampicina (TB-MDR) y 1 para isoniacida, rifampicina y estreptomina) (2).

En 1998 Mendez y cols, realizaron un estudio con 34 países entre los años 1994 y 1997, en donde encontró la prevalencia de resistencia primaria de 10%, con un rango entre el 2 y 41%, siendo la prevalencia de resistencia a isoniacida, estreptomina, rifampicina y etambutol del 7, 6.2 y 1% respectivamente; la prevalencia de la resistencia secundaria fue de 36%, con un rango entre el 5 y 100%. En cuanto a la prevalencia de la multirresistencia primaria fue de 1% (0 a 44%) y la secundaria de 13% (0 a 54%) (26).

En el año 2011, en China se determinó la resistencia a cepas de *M. tuberculosis*, encontrándose un 6% en pacientes nuevos y un 32% en pacientes antes tratados de multidrogorresistencia (27).

En el 2011 se llevó a cabo un estudio de 58 naciones en los años 1996 y 1998, en donde se determinó la prevalencia de resistencia primaria a tratamiento antifímico. La prevalencia varió dependiendo de las regiones examinadas, Estonia, la región rusa de Ivanovo, la provincia China de Henan o Irán- tenían una resistencia entre el 15,9 y 36,9% y, para alguna resistencia secundaria entre el 57,1 y el 68,5%

mientras que para la multirresistencia primaria y secundaria oscilaba entre el 5,0 y el 14,1% y entre el 25,9 y el 48,2% respectivamente (26).

La Organización Mundial de la Salud estimó para el 2014 en Guatemala que el número de casos de Tuberculosis Todas Sus Formas -TB TSF- eran de 9.300 con una tasa estimada de 59/100.000 habitantes. En el mismo año Guatemala notificó un total de 3 224 casos de TB TSF, de los cuales 3 163 (98%), fueron casos incidentes, que corresponde a una tasa de 20 casos por 100.000 habitantes.

En cuanto a las categorías de tuberculosis se observó que el 65% fue TBP BK +, 11% TB BK -, el 10% TB extrapulmonar, 8% de casos pediátricos y 5% recaídas. El número de casos retratados fue de 55, con una tasa de 0.4/100.000 habitantes (1).

En 2003, Cuellar, et al, realizó un estudio de resistencia a fármacos antituberculosos en Guatemala, estimando en 823 muestras, que la multidrogorresistencia era de 3% en pacientes nuevos (no habían tomado tratamiento nunca) y 26% en pacientes antes tratados (28).

En 2014, Gordillo, MR. Ruiz, HM. Cortés, RL, Samayoa J. et al, determinaron microbiológicamente en el Hospital Roosevelt que la tasa de resistencia en 846 cepas de los años 2008 al 2013, fue de 4.3% y un 2.2% correspondía a multidrogorresistencia (30).

En 2014, Ruiz, H, Alvarado V. Gordillo R, determinaron el perfil de resistencia de cepas aisladas de *M. tuberculosis*, del Hospital Roosevelt de los años 2012-2013, encontrándose que, de las 290 cepas estudiadas, 26 (9%) cepas monorresistentes a rifampicina o isoniacida, y 5 (2%) con multidrogorresistencia (29).

IV. Justificación

Los últimos datos que se tienen sobre la resistencia a los fármacos de primera línea, se realizó en el año 2003 en donde la resistencia primaria estaba en un 3% y la resistencia secundaria en un 27%,

En el país no se cuentan con otra encuesta nacional, pero la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sugiere no realizar este tipo de estudios, ya que son muy caros para los países en desarrollo, lo que sugieren una vigilancia activa a través de la realización de las pruebas de sensibilidad y el control en los pacientes que están en tratamiento, realizando una adecuada clasificación de los mismos

La OPS estableció que para mantener una vigilancia de la resistencia a drogas de primera línea es necesario realizar la prueba de sensibilidad al 20% de pacientes con nuevo diagnóstico de tuberculosis pulmonar y al 100% de los previamente tratados, para que se pueda establecerse una vigilancia en los países.

Siendo el Laboratorio Nacional de Salud la institución gubernamental en donde los laboratorios de la red de cultivo envían sus muestras para que se le realizan las pruebas de sensibilidad, se puede utilizar esta base en conjunto con la base de notificaciones del Programa Nacional de Tuberculosis que es la institución del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social que registra todos los casos presentes en el país de tuberculosis.

Al mantener esta vigilancia activa con la realización de las pruebas de sensibilidad permite al LNS y al PNT a estimar el número de pacientes MDR a diagnosticar en cada año para programado tanto insumos como las antifímicos respectivos para este tipo de paciente, y determinar qué medida de mejora el país debe de tomar para optimizar el diagnóstico de los pacientes y el comienzo de tratamientos de forma adecuada y oportuna.

En Guatemala se tiene un promedio de 40 pacientes MDR diagnosticado por año, en los últimos años, pero estos han sido captados cuando ya presentan dificultad en el tratamiento de primera línea, ya cuando la enfermedad ha avanzado, dificultando así la curación de los pacientes y tomar las medidas respectivas para disminuir el riesgo a estos pacientes.

V. Objetivos

a. Objetivo general

Caracterizar los perfiles de resistencia a drogas antituberculosas de primera línea en pacientes con tuberculosis pulmonar en Guatemala en los años 2013 al 2015

b. Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de resistencia a las drogas antituberculosas de primera línea en pacientes con nuevo diagnóstico de tuberculosis pulmonar y en aquellos que ya han recibido tratamiento previamente
- Caracterizar los casos de tuberculosis pulmonar farmacorresistente según el lugar de origen y las características socio demográficas

VI. Diseño de investigación

Estudio transversal descriptivo, en donde se utilizarán los datos registrados en las bases de datos del PNT y LNS de los años 2013-2015.

| | Nombre variable | Definición conceptual | Definición operativa | tipo | Indicador | Escala |
|----------------------|-----------------------|---|---|---------------------|------------------------|---|
| RESISTENCIA | Monorresistencia | Resistencia a una de las drogas antifímicas | Si la cepa tiene resistencia a una droga | Cualitativa nominal | Presencia ausencia | Resistente Sensible |
| | Polirresistente | Resistencia a dos o más drogas | Si la cepa tiene resistencia a dos o más drogas | Cualitativa nominal | Presencia ausencia | Polirresistente No polirresistente |
| | Multidrogorresistente | Resistencia a isoniacida y rifampicina al mismo tiempo | Si la cepa tiene resistencia a rifampicina e isoniacida juntas. | Cualitativa nominal | Presencia Ausencia | Multidrogorresistente No multidrogorresistente |
| CLASIFICACIÓN | Ingreso de pacientes | Es la clasificación de paciente según el tipo de tratamiento tomado anteriormente | Si el paciente tuvo o no tratamiento previo | Cualitativa nominal | Antes tratado Nuevo | Perdida en el seguimiento Recaída Fracaso Casos nuevos |
| | Coinfección | Presencia de dos enfermedades | Presencia de TB-VIH | Cualitativa nominal | Presencia Ausencia | VIH positivo VIH negativo |

| | | | | | | |
|--------------------------|--------------|-----------------------------------|---|----------------------|---|------------------------------------|
| SOCIO DEMOGRAFICO | Departamento | Lugar de procedencia del paciente | Departamento registrado en la base de datos de notificaciones | Cualitativa nominal | Guatemala Sacatepéquez Chimaltenango Quetzaltenango San Marcos Retalhuleu Suchitepéquez Quiche Peten Huehuetenango Alta Verapaz Baja Verapaz Totonicapán Sololá Jutiapa Jalapa Izabal Chiquimula El Progreso Zacapa Escuintla | Colocar número a cada departamento |
| | Edad | Edad del paciente | Edad registrada en la base de datos | Cuantitativa ordinal | | Edad registrada por el paciente. |
| | Sexo | Descripción física del paciente | Sexo registrado en la base de datos | Cualitativa nominal | Femenino Masculino | Femenino Masculino |

VII. Metodología

Definición de casos

Paciente mayor de 10 años con tos y expectoración con más de 15 días, que fueron notificados al Programa Nacional de Tuberculosis en los años 2013 al 2015 a los que les realizaron cultivo y prueba de sensibilidad en el Laboratorio Nacional de Salud

Se tomaron en cuenta los pacientes que fueron notificados en la base de datos del PNT y que se encuentra en la base de datos del LNS y que tiene cultivo positivo y prueba de sensibilidad realizada.

Instrumentos de recolección

Base de datos, en donde se colocó el código de paciente, departamento de notificación, edad, sexo, si se le realizó cultivo y prueba de sensibilidad y los resultados de cada uno de ellos.

Fuente de datos

Los datos recolectados de ambas bases de datos son:

- Edad
- Sexo
- Departamento del paciente
- Nombre completo

En la base del PNT se tomaron los datos:

- Tipo de tuberculosis
- Esquema de tratamiento
- Condición de VIH

De la base del dato del LNS se consideró

- Realización cultivo y su resultado
- Realización de prueba de sensibilidad
- Resultado de cada una de las drogas analizadas.

Pasos para la realización del estudio:

- 1 Se unificaron las bases de datos de los pacientes del LNS y del PNT, en una sola base, creando un código para cada paciente,
- 2 Se limpió la base de los datos repetidos.
- 3 Se tomó el cultivo con el cual fue diagnosticado o la prueba de sensibilidad con la que fue determinada alguna resistencia y presentada al PNT para el inicio del tratamiento.
- 4 Se realizó análisis estadístico descriptivo de tendencia central y dispersión, como frecuencias y proporciones, tomando en cuenta los intervalos de confianza del 95%.

El método utilizado en el Laboratorio Nacional de Salud para determinar la resistencia a las drogas de primera línea, es la prueba de proporciones de Canetti, que es de base para determinar la resistencia a los medicamentos antifímicos a nivel de Guatemala, y que sirve de estándar para determinar los perfiles de resistencias de los pacientes.

Aspectos éticos

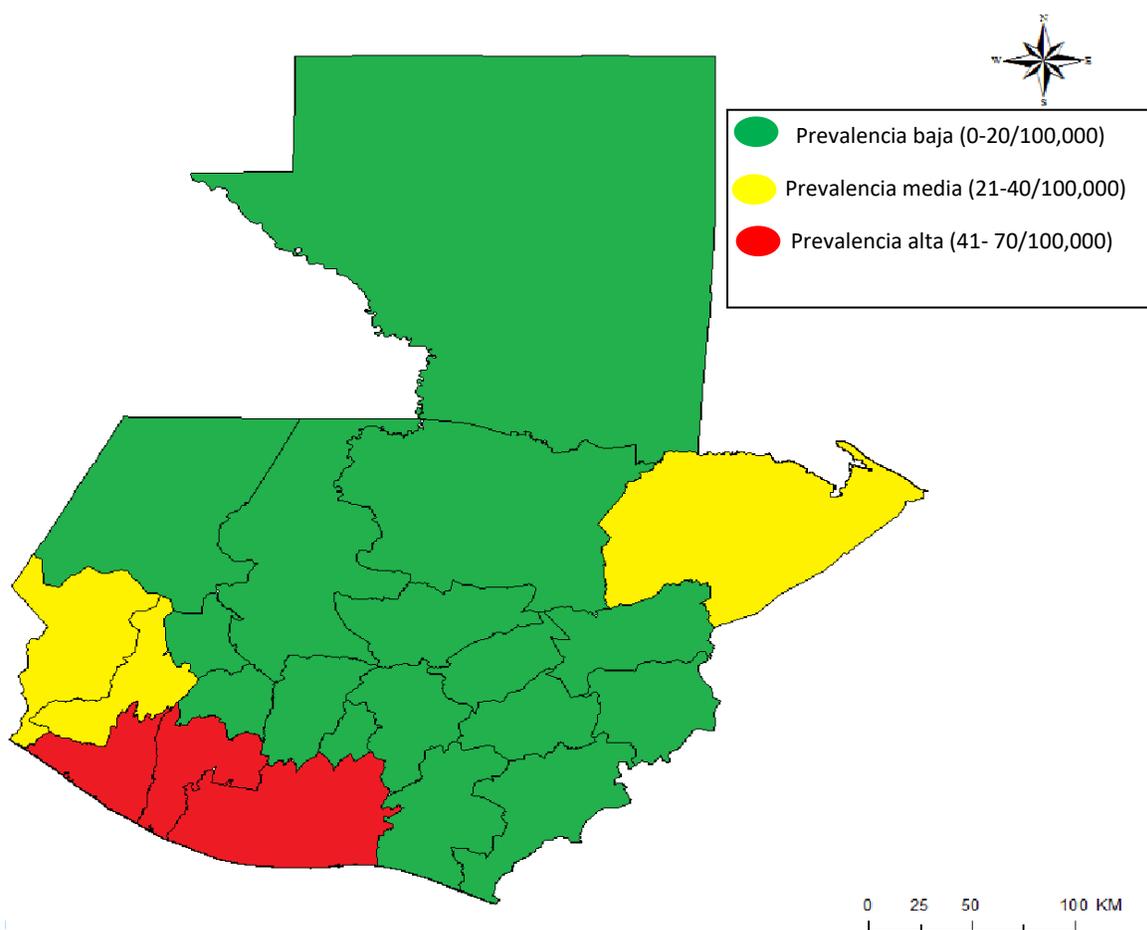
Por el tipo de estudio que es descriptivo y que no se utilizaron los nombres de los pacientes no fue necesario que ingresara al Comité de Ética, se tomaron las medidas para que los nombres de los pacientes no fueran revelados, únicamente fueron utilizados para unificar las bases de datos, ya después de tener la base unificada y limpia, se asignó un código a cada uno de los pacientes y se eliminará el identificador personal para que sean confidenciales los datos, a los que solo tendrá acceso la investigadora principal.

VIII. Resultados

Se estimó la tasa de prevalencia para el periodo del 2013 al 2015, tomando en cuenta que la tasa de país es 20 casos/100,00 habitantes se dividieron en tres grupos de tasas, quedando de los siguientes rangos prevalencia baja (0-20 casos/100,000 habitantes) mediana (21 a 40 casos/100,000 habitantes) y alta (41 a 70 casos/100,000 habitantes), como se puede observar en el mapa No. 1.

Los departamentos que presentan mayor prevalencia son Escuintla (68/100,000), Suchitepéquez y Retalhuleu (41/100,000), que presenta una tasa mayor que la nacional.

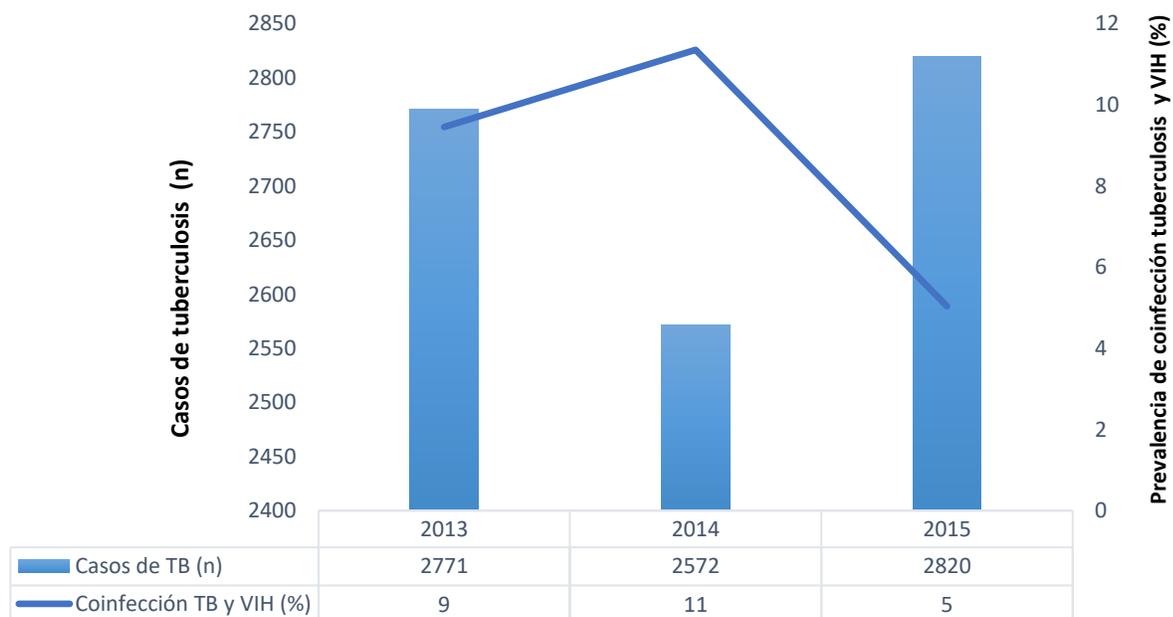
Mapa No. 1 Tasa de prevalencia de casos de tuberculosis pulmonar, Guatemala, 2013-2015



Fuente: base de datos PNT

En la gráfica No.1 se puede observar que durante los tres años se tiene un 9% de positividad para VIH.

Gráfica No.1 Casos de tuberculosis y prevalencia de coinfección de tuberculosis y VIH. 2013-2015, Guatemala



Fuente: base de datos PNT

El 57% de los casos de TB reportados correspondió al sexo masculino, teniendo una razón de masculinidad de 1.36 (Tabla No. 1).

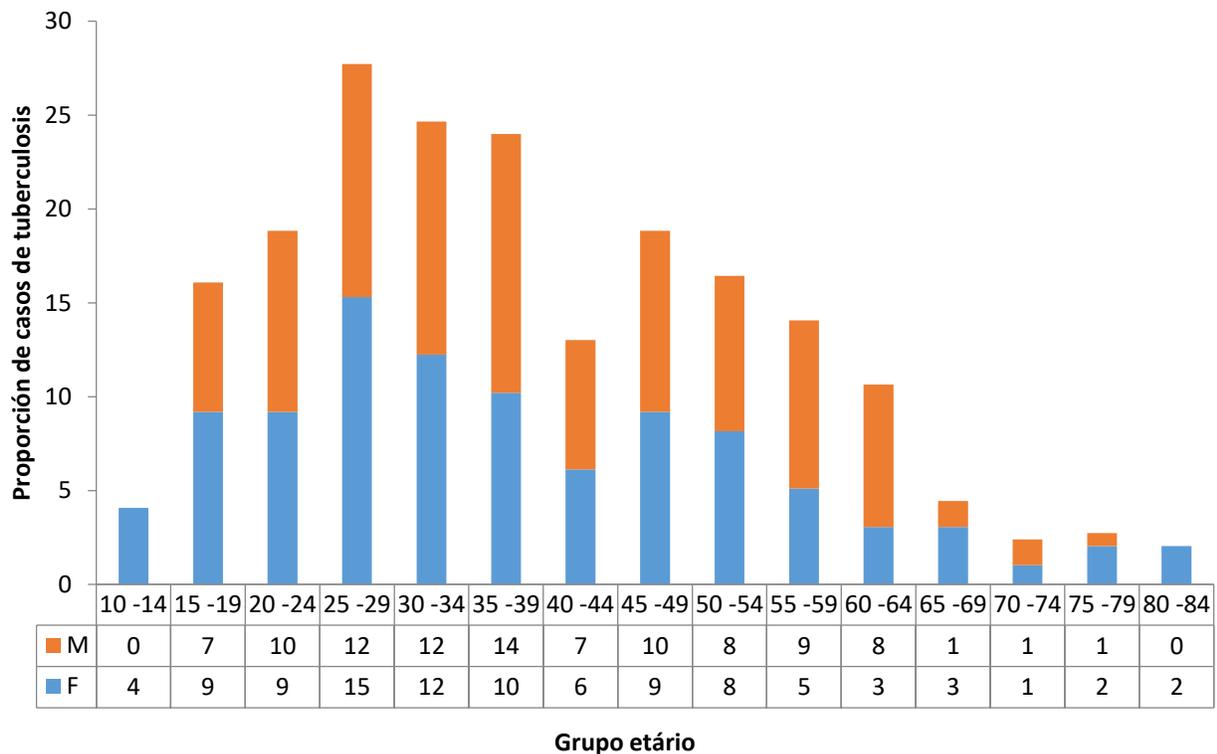
Tabla No. 1 Casos de tuberculosis notificados por sexo. 2013-2015, Guatemala

| Año de notificación | Femenino | Masculino | Total casos | Razón de masculinidad |
|-----------------------|----------|-----------|-------------|-----------------------|
| 2013 | 1212 | 1559 | 2771 | 1.29 |
| 2014 | 1087 | 1485 | 2572 | 1.37 |
| 2015 | 1155 | 1665 | 2820 | 1.44 |
| Total de casos | 3454 | 4709 | 8163 | 1.36 |

Fuente: base de datos PNT

Se puede observar que la mayor proporción de casos de tuberculosis es en la edad productiva (15-49 años), teniendo una mediana de 45 años de edad. Se tiene un pequeño porcentaje de casos en los extremos de las edades como se observa en la Gráfica 2.

Gráfica No. 2 Distribución proporcional de casos de tuberculosis por sexo y grupos etarios. 2013-2015, Guatemala



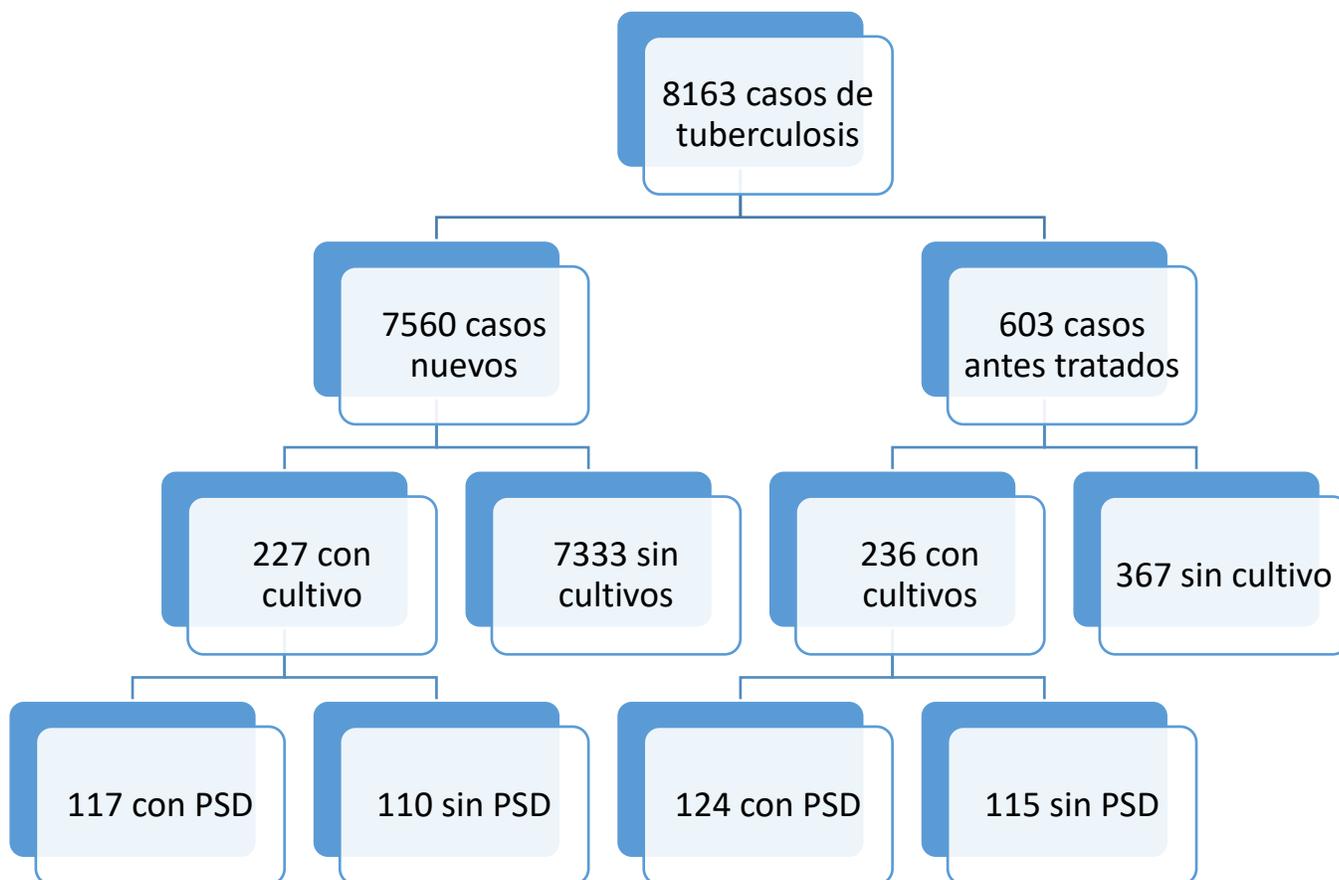
Fuente: base de datos PNT

En el periodo de 2013 al 2015 se notificaron en el programa 8,163 casos de tuberculosis pulmonar en individuos mayores de 10 años, el 92% (7,560) fueron casos nuevos, y el 8% (603) restantes fueron casos antes tratados, de los cuales el 67% (404) correspondió a recaídas, 16% (96) fracasos y 16% (96) de pérdidas en el seguimiento.

Al 3% (227) de los casos nuevos se les realizó cultivo para aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y de estos, al 51% (117) se les realizó prueba de sensibilidad a drogas antifímicas. De los casos antes tratados, al 39% (236) se le

realizo cultivo y al 52% (124) de estos se les realizó la prueba de sensibilidad (Figura No. 1).

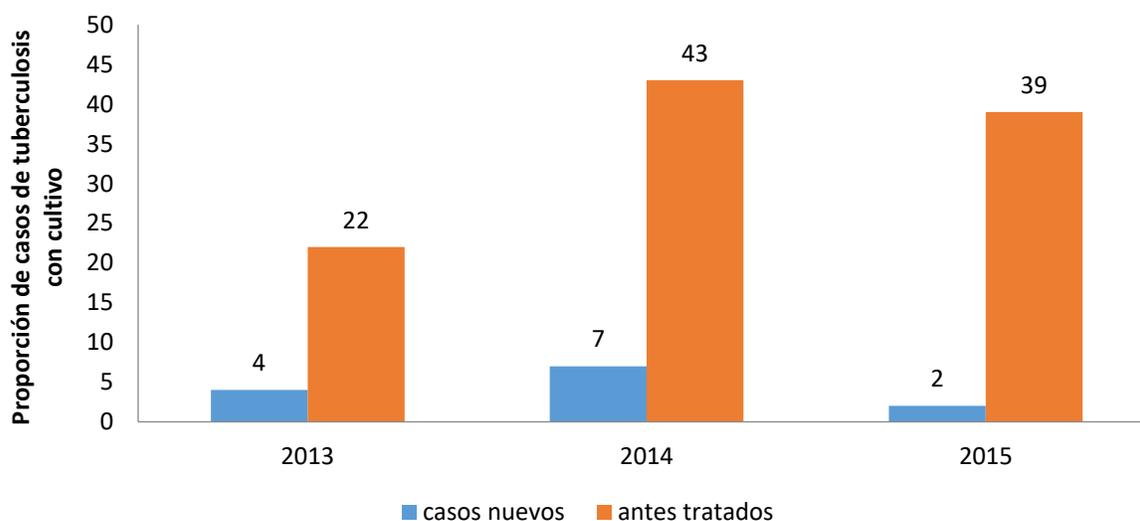
Figura No. 1 Distribución de casos de tuberculosis pulmonar según su exposición previa a tratamiento antifímico, realización de cultivos y pruebas de sensibilidad. 2013-2015, Guatemala



Fuente: base de datos LNS y PNT
PSD: prueba de sensibilidad a drogas

En el periodo analizado, se puede observar que hay una tendencia al aumento en la realización de cultivos en los pacientes antes tratados, que tiene un promedio de 36% en los tres años. Mientras que en los casos nuevos se mantiene baja la realización de cultivos con solo 4% en promedio (Gráfica No. 3).

Gráfica No. 3 Proporción de pacientes con diagnóstico de tuberculosis a los que se les realizó un cultivo para aislamiento de *M. tuberculosis* 2013-2015



Fuente: base de datos LNS y PNT

De las 241 pruebas de sensibilidad a drogas antifímicas que fueron realizadas en los tres años, se puede observar que el 62% correspondió a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles a estos medicamentos, siendo un 60% de los casos nuevos y un 65% de los casos antes tratados.

Se estimó una prevalencia de farmacorresistencia de 38% (IC 95% 3-49%) en el periodo de tres años, con un 15% (IC95% 11-20 %) de multidrogorresistencia. No se observó diferencia entre la prevalencia de multidrogorresistencia en los casos de nuevos diagnósticos de tuberculosis 19% (IC95% 12-27%) y los casos antes tratados 12% (IC95% 7-19%).

Se detectó un 11% (IC95% 8-16%) de monorresistencia a la estreptomina, siendo esta la droga que más resistencia representa en forma individual, como se puede observar en la tabla No. 2.

Tabla No. 2 Perfiles de resistencia de pacientes con tuberculosis pulmonar, según su exposición previa al tratamiento antifímico. 2013-2015, Guatemala

| Resultado de la prueba de sensibilidad a drogas | Casos nuevos | | Casos antes tratados | | Total | |
|---|--------------|----|----------------------|----|-------|----|
| | n | % | n | % | n | % |
| Sensible | 70 | 60 | 80 | 65 | 150 | 62 |
| Monorresistentes | | | | | | |
| Isoniacida | 3 | 3 | 3 | 2 | 6 | 2 |
| Rifampicina | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| Etambutol | 0 | 0 | 4 | 3 | 4 | 2 |
| Estreptomina | 16 | 14 | 11 | 9 | 27 | 11 |
| Polirresistente | 5 | 4 | 9 | 7 | 14 | 6 |
| TB- MDR | 22 | 19 | 15 | 12 | 37 | 15 |
| Total | 117 | | 124 | | 241 | |

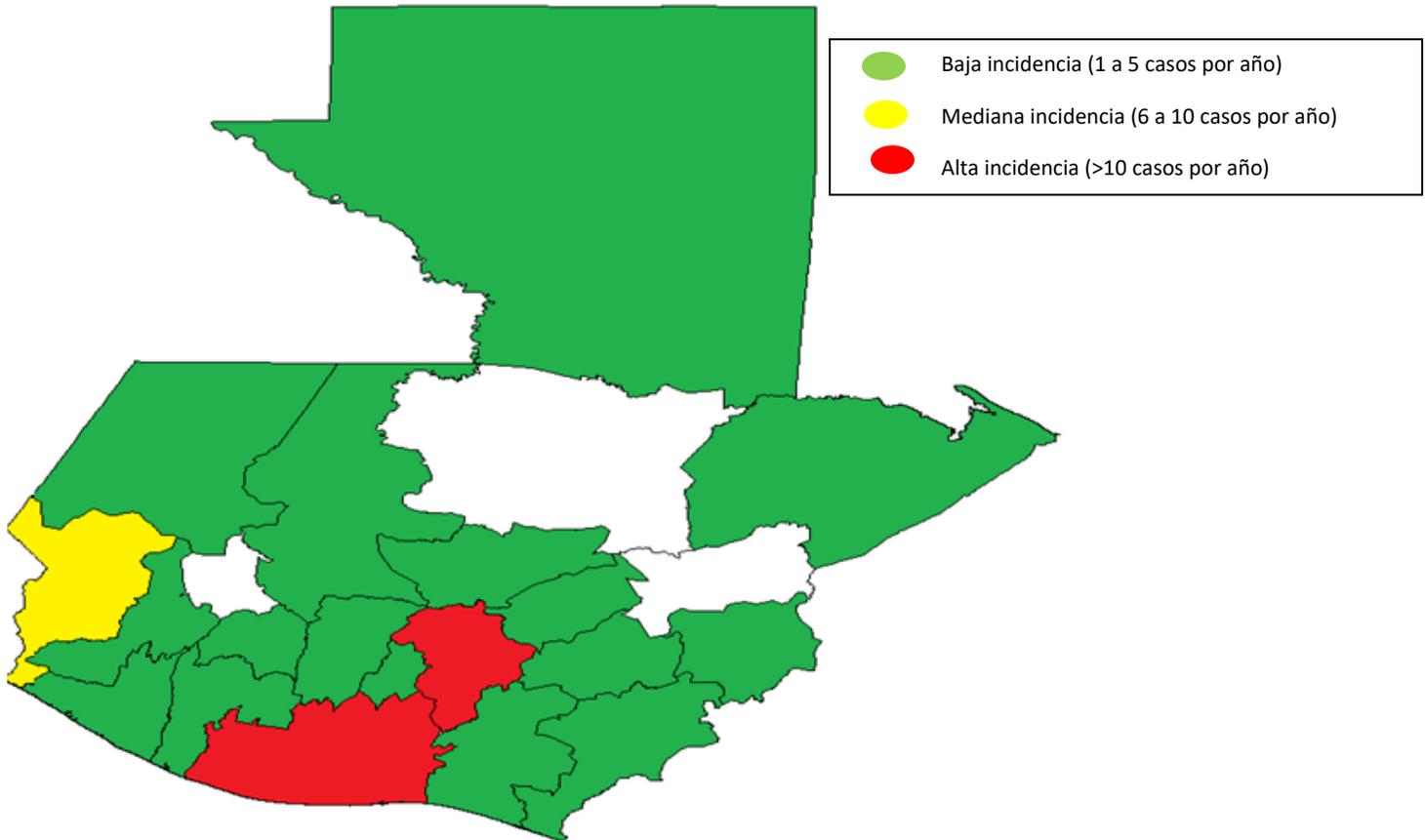
Fuente: base de datos del LNS

Polirresistente: se tiene a dos o más drogas resistencia, pero no juntas Isoniacida ni Rifampicina

TB-MDR: se tiene resistencia al mismo tiempo de las drogas Isoniacida y Rifampicina

En el mapa No.2 se puede observar la incidencia de casos de TB-MDR en los años 2013 al 2015. Los departamentos de Guatemala y Escuintla tuvieron una incidencia mayor de 10 casos por año, seguido por San Marcos que maneja una incidencia de 6 a 10 casos TB-MDR diagnosticado por año; el resto de departamento, con excepción de Alta Verapaz, Totonicapán y Zacapa que no tuvieron casos TB-MDR es estos tres años, mantienen una baja incidencia que varía de 1 a 5 casos por año.

Mapa No.2 Distribución de casos de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente según el lugar de origen. 2013-2015, Guatemala

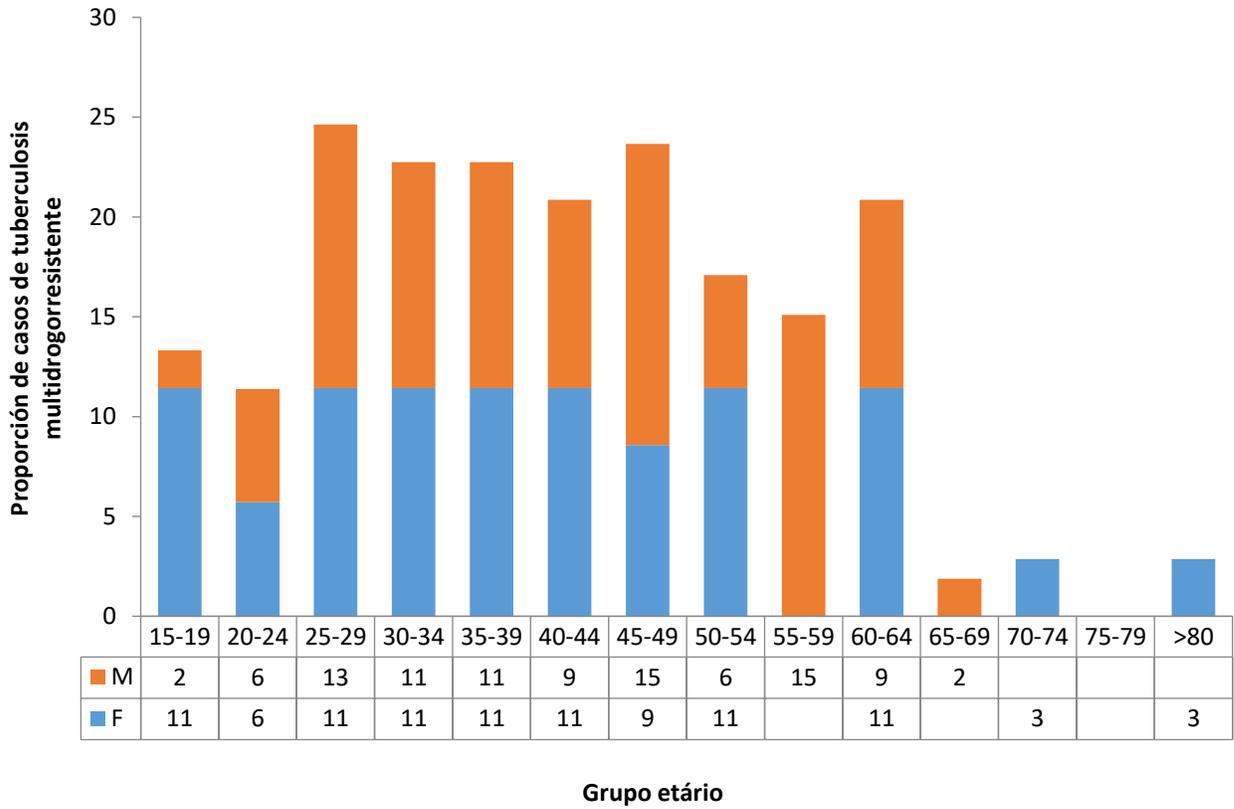


Fuente: Base de datos PNT

Los departamentos que no tienen color, en estos tres años no tuvieron casos de multidrogorresistente

Se puede observar que los casos de TB-MDR afecta de igual manera a ambos sexos, pero en mayor medida a los grupos etarios de 15 a 60 años, como se puede observar en la gráfica No. 4

Gráfica No.4 Proporción de casos de tuberculosis pulmonar multidrogorresistente por grupo etario y sexo. 2013-205, Guatemala



Fuente: base de datos LNS y PNT

IX. Discusión

La tuberculosis es una enfermedad que afecta al hombre desde tiempos antiguos, siendo el bacilo koch especializado en acompañar al hombre hasta nuestros tiempos, siendo un gran problema de salud en la mayoría de los países del mundo, en 1993 la OMS la declaró como una enfermedad reemergente (28), pensando que ya había sido eliminada o su incidencia disminuida (29).

Según la OMS la tuberculosis, es una de las 10 causas principales de mortalidad en el mundo, para el año 2015 se enfermaron 10.4 millones de personas y 1.8 millones murieron de esta enfermedad, más del 95% de las muertes se producen en países con ingresos bajos y medianos (6). En la región de las Américas, para el año 2015, se reportaron 230,519 casos de TB, teniendo una tasa de 27/100,000 (30,31). En el análisis realizado de los años 2013-2015, la tasa del país fue estimada en 20/100,000, siendo esta menor a la proyección OMS para el año 2014 de 57/100,000 habitantes. Esta diferencia en la incidencia de tuberculosis en el país se puede atribuir a que la detección de sintomáticos respiratorios se encuentra en un 34% (32).

Según el Plan Estratégico Nacional de Tuberculosis, por cada paciente con TB, se esperan tres contactos en riesgo de infección de TB. Para el año 2016 se proyectaban 7,293 contactos de pacientes bacteriológicamente confirmados, sin embargo únicamente el 11% (832) de los contactos fueron identificados (33); este bajo porcentaje sugiere que no se hace un estudio adecuado de contactos en riesgo de TB, lo que afecta negativamente en la detección temprana y oportuna de la enfermedad.

Según un estudio realizado en una zona de la ciudad de Guatemala en el año 2010, se pueden identificar limitantes en la implementación de la estrategia alto a la tuberculosis tales como desconocimiento de las personas acerca de la gravedad de la tuberculosis, de los servicios que prestan los servicios de salud, así como la poca disponibilidad de material de comunicación a nivel comunitario, poca participación de actores sociales de la comunidad y temor a ser discriminado. Por parte de la atención en salud, esta está restringida a los pacientes que acuden a las clínicas, más no hay actividades extramuros o comunitarias (34).

Considerando que la Tuberculosis es una enfermedad reemergente, se deben de tener en cuenta varios factores que afectan la aparición de esta enfermedad:

1. Factores demográficos y de comportamiento: el crecimiento demográfico junto con el aumento de la urbanización, lo que provoca hacinamiento, constituye una mayor interacción humana, lo que conlleva al aumento del riesgo de contagio de TB. La migración hacia la ciudad o hacia lugares de trabajo en condiciones inadecuadas de vivienda y sanidad.

2. Comercio internacional: el impacto de la migración ayuda a la diseminación de enfermedades infecciosas.
3. Adaptación y cambio de los microorganismos: la drogorresistencia es un factor bastante preocupante por el creciente aumento de resistencia a los medicamentos, que se ve afectado por la automedicación, el uso inadecuado de las dosis, ciclos incompletos al tratamiento.
4. Políticas de salud pública: es el deterioro de actividades de salud pública, principalmente el de la vigilancia, prevención y control de enfermedades (7,29,35).
5. Impacto bilateral de la coinfección TB y VIH: la infección por el VIH aumenta la tasa de recurrencia por TB, promueve la progresión a enfermedad de las personas infectadas con TB, favorece el desarrollo de TB extrapulmonar y BK negativo, aumenta la mortalidad e incrementa la demanda de servicios de salud (36).

Aunados estos factores, conllevan a que algunas regiones o departamentos tengan mayor carga de tuberculosis, tal y como se observa en los resultados de este análisis en que los departamentos con mayor prevalencia fueron Escuintla (68/100,000), Suchitepéquez y Retalhuleu (41/100,000), y con media incidencia San Marcos, Quetzaltenango e Izabal en un rango de 21 a 40/100,000 habitantes.

Guatemala es un país con un porcentaje de pobreza de 59.3%, en casi la mitad de los municipios rurales, donde ocho de cada 10 personas son pobres, tomando en cuenta que la pobreza en el área rural es 1.8 veces mayor que el área urbana. La pobreza de los departamentos con mayor carga de tuberculosis corresponde a 52.9% en Escuintla, Suchitepéquez 63.8% Retalhuleu 56.1% San Marcos 60.2% Quetzaltenango 56.0% Izabal 59.9% (37).

El Fondo de Naciones Unidas para la niñez -UNICEF- para el año 2014 indicó que Guatemala ocupaba el quinto lugar a nivel mundial en casos de desnutrición crónica infantil y destacó que este problema afecta más a las áreas rurales del país (38), el Banco Interamericano de Desarrollo -BID- el país tiene un 15.6% de desnutrición (39), la ENCOVI se tiene un 41% (40) de hacinamiento, que puede ser factores que contribuyen a que el país sea endémico de la tuberculosis, tomando en cuenta los factores que aumentan el riesgo de contraer la enfermedad.

En el Plan de desarrollo departamental de Escuintla, 2011-2025, Indica que entre el 32% y el 39% de los hogares en área urbana y rural, respectivamente, reportan tener más de 3 personas por habitación, lo que provoca hacinamiento factor que afecta la infección de la tuberculosis (41). Según este plan, en la época de zafra se generan 200,000 empleos en los meses de noviembre a abril, reduciéndose a un 30% en los demás meses, lo que genera una migración transitoria de la

población (41). Los planes departamentales de Suchitepéquez y Retalhuleu también refieren tener altos niveles de hacinamiento (42,43), lo que aumenta el riesgo de infección de personas con tuberculosis por el aumento de aerosoles que se concentran en el ambiente.

Se debe de tomar en cuenta que en el análisis de los datos de tuberculosis, se realiza la búsqueda del “viejo tuberculoso” que es establecer el número de pacientes que se han tenido en una región, comunidad, municipio específico, para determinar si hay presencia de casos nuevos dentro de las familias que presentaron tuberculosis en años anteriores, aunque no existe un estudio específico para establecer esta relación, se han identificado que dentro de la misma familia surgen nuevos casos de tuberculosis en diferentes periodo de tiempo.

La TB es la causa de muerte de 1 de cada 3 personas con Sida en el mundo mientras que el VIH está presente en el 26.6% de todas las muertes por TB (28). Para el año 2015 se tenía estimada según el Global Report una tasa de incidencia de casos de coinfección de 3.2/100,000, reportando para ese mismo año 21,885 (12%) casos que conocen su estatus de VIH (31). La coinfección con VIH a nivel mundial representa el 12% de los pacientes con TB y a nivel de las Américas es el 13%, siendo la segunda región con mayor prevalencia de coinfección TB y VIH después del África. En el análisis realizado para Guatemala se observó una proporción similar de coinfección con VIH en el 9% de los casos de TB. La detección oportuna de esta coinfección permite al sistema de salud poder intervenir para disminuir la alta morbimortalidad asociada a la infección simultánea con estos dos patógenos (36).

Tomando en cuenta que la resistencia a los medicamentos antituberculosos es un factor que ha complicado las acciones de control de la tuberculosis y se ha convertido en un problema emergente de salud pública en diferentes países, la OMS contempla en sus lineamientos que debe realizarse cultivo y PSD a al menos el 20% de los casos nuevos de TB, priorizando a los que tienen factores de riesgo de TB-MDR, y al 100% de los que habían sido tratados anteriormente (44); sin embargo, en el año 2014 a nivel mundial se realizó PSD solamente al 12% de los casos nuevos de TB y apenas al 58% de los casos de TB que habían sido previamente tratados (45). La baja proporción de cumplimiento de los lineamientos de OMS para tamizaje de farmacorresistencia de la TB dificulta estimar adecuadamente la magnitud de la resistencia primaria y adquirida que puede presentar la población (10,46), y por ende entorpece las acciones en salud pública para la prevención y control de la diseminación de TB resistente.

Con relación a la resistencia primaria, en el análisis realizado en Guatemala para el período 2013-2015, se pudo identificar que solamente se realizó cultivo al 4%

de los casos nuevos de tuberculosis, y de estos solamente al 33% se les realizó PSD, es decir que fue posible estimar la resistencia antifímica en solamente 1% de los nuevos diagnósticos de tuberculosis, siendo esta proporción muy por debajo del 20% sugerido por OMS. La falta de cumplimiento de la norma de realizar cultivo y PSD a los pacientes nuevos en riesgo de TB-MDR (contactos de TB-MDR, pacientes con VIH, niños, diabéticos, etc.) y antes tratados, puede deberse a la falta de conocimiento de la norma y falta de involucramiento del personal de servicios de salud, alta rotación del personal, subregistro, o por falta de insumos para el traslado de las mismas al laboratorio de referencia de cultivo.

El no realizar el tamizaje correcto usando PSD dificulta la provisión de un adecuado tratamiento a los pacientes con tuberculosis resistente a los antifímicos. El no tratar adecuadamente a los pacientes con TB resistente aumenta la morbimortalidad asociada a esta enfermedad y también repercute en incapacidad del sistema de salud de contener la diseminación de cepas resistentes. La falta de cumplimiento de la norma de país de realizar los cultivos y PSD conlleva también a no tener estimaciones confiables del problema y características de la TB farmacorresistente en el país, limitando aún más las acciones programáticas en salud pública y la gestión oportuna de recursos para intervenir.

Con relación a la resistencia adquirida al tratamiento antifímico, los parámetros de la OMS indican que al 100% de los pacientes previamente tratados, y que necesitan reiniciar tratamiento una vez más, se les debe realizar cultivo y PSD, a fin de identificar si el paciente presenta resistencia a alguna de las drogas antifímicas de primera línea que se utilizan en el país (10,46). En el análisis realizado se pudo identificar que solamente se le realizó cultivo al 36% de los pacientes con tuberculosis que habían sido previamente tratados, de estos a un 39% se les realizó PSD, es decir que existió una brecha de 85% de no cobertura en el servicio de PSD. El no realizar las PSD a todos los pacientes previamente tratados limita tener los perfiles de resistencia y poder, con base en esta información, tomar decisiones oportunas de gestión de medicamentos que aseguren el inicio de un tratamiento oportuno y de calidad que cure la TB y que evite la diseminación de cepas resistentes.

La falta de cumplimiento de la norma puede atribuirse, entre otros factores, a la falta de capacitación del personal de salud sobre la norma y la calidad de las muestras para cultivo que permiten recuperar las cepas para realizar PSD. También puede atribuirse a problemas de logística de toma y transporte de la muestra y al acceso servicios de laboratorio que realicen PSD de primera línea. Actualmente en Guatemala solamente el LNS ha sido certificado por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica -InDRE-, laboratorio supranacional encargado del control de calidad externa, para realizar PSD. Además, la vigilancia y control se ve limitada por la deficiencia de registros y la notificación de datos, al

no contar en el país con un sistema de vigilancia de resistencia como sugiere la OMS (10).

Tomando en cuenta que dentro de la realización de pruebas de sensibilidad a pacientes nuevos se encuentra los grupos de riesgo (contacto de paciente MDR, paciente con VIH, niños) es importante realizar esta prueba para disminuir el riesgo de contagio de cepas drogorresistentes, (44,45) así como la oportunidad de dar el tratamiento adecuado a los pacientes. Se debe de considerar que el bacilo tuberculoso tiene tasas de ocurrencia de mutaciones cromosómicas espontaneas y predecibles que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos, por lo que el surgimiento de la resistencia primaria se debe a la mutación al azar preexistentes en la poblaciones de bacilos. Considerando que las tasas de mutación a los antifímicos es relativamente baja y que se necesitan cantidades altas de micobacterias para que se exprese (47), es importante determinar en los pacientes nuevos la presencia de estas mutaciones por lo que se considera importante realizar PSD a los pacientes.

De las 241 pruebas de sensibilidad realizadas se identificó 19% (22) TB-MDR en casos nuevos y 12% (15) de TB-MDR en casos previamente tratados. Estas proporciones varían a lo identificado en el estudio realizado en el año 2003 por Campollo y colaboradores en el que se estimó 3% de resistencia primaria y un 26% de resistencia secundaria en el país (48). Estas diferencias pueden atribuirse a variantes metodológicas y no necesariamente a cambios epidemiológicos; de manera tal que, a fin de poder identificar patrones epidemiológicos de la TB-MDR en el país y el impacto de las medidas de control, es necesario seguir realizando de manera sistemática la vigilancia a la resistencia de *M. tuberculosis* a las drogas antifímicas acorde a las guías de la OPS (10).

Con relación a los aislamientos de *M. tuberculosis* con monoresistencia, la mayor proporción correspondió a la estreptomycinina con 14% de resistencia primaria; esta alta proporción de resistencia primaria a la estreptomycinina se ha atribuido al uso indiscriminado que se tiene de este medicamento en el tratamiento de infecciones con otros microorganismos (49,50). Por ello es que actualmente se utiliza como antifímicos de primera línea a la rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazidamida, dejando a la estreptomycinina como medicamento opcional solo en casos en que el paciente refiere que no ha utilizado este medicamento con anterioridad (45).

Se observó que los departamentos que tienen más cantidad de pacientes con TB-MDR son Escuintla, Guatemala y San Marcos. Siendo estos departamentos los mismos departamentos que presentan altas tasas de tuberculosis, a excepción de Guatemala que tiene una baja tasa de tuberculosis pero reporta mayor incidencia de casos TB-MDR por año. La información recabada en este estudio es limitada

para identificar las causas atribuibles a estas diferencias, por lo que un estudio posterior es necesario para caracterizar más exhaustivamente los casos de TB-MDR y poder identificar entre otras interrogantes como ¿Por qué Suchitepéquez, Retalhuleu e Izabal tiene altas tasas de TB pero baja incidencia de casos TB-MDR? o ¿Por qué Guatemala tiene baja tasa de TB pero una alta incidencia de casos TB-MDR?

X. Limitantes del estudio

El Ministerio de Salud de Guatemala carece de un sistema de vigilancia a la resistencia de los medicamentos antifímicos, por lo que la información utilizada para este estudio requirió utilizar bases de datos paralelas el PNT y del LNS, lo que pudo limitar la calidad de los datos al no ser registros integrados, homogéneos y estandarizados.

XI. Conclusiones

1. Los departamentos más afectados con una alta prevalencia de son Escuintla, Retalhuleu y Suchitepéquez.
2. Se tiene un índice de masculinidad de 1.36 en donde se observa que los hombres son más afectados en un rango de edad de 15-49 años, teniendo una media de 45 años.
3. La realización de las pruebas de cultivo y PSD en los casos nuevos de TB se encuentra con una brecha del 96%, ya que solamente al 3% de los casos nuevos se le realizaron esta prueba para estimar la prevalencia de resistencia a las drogas antifímicas de primera línea.
4. La prevalencia de la resistencia antifímica a drogas de primera línea en los pacientes nuevos de TB fue estimada en 40% en el período 2013-2015. La prevalencia de TB-MDR fue de 19%, polirresistente 4% y monorresistente 18%.
5. La realización de las pruebas de cultivo y PSD en los casos de TB previamente tratados se encuentra con una brecha del 64%, ya que solamente al 36% se le realizaron esta prueba para estimar la prevalencia de resistencia a las drogas antifímicas de primera línea.
6. La prevalencia de la resistencia antifímica a drogas de primera línea en los pacientes de TB previamente tratados fue estimada en 35% en el período 2013-2015. La prevalencia de TB-MDR fue de 12%, polirresistente 7% y monorresistente 16%.
7. Los departamentos con mayor multidrogorresistencia son Escuintla, Guatemala y San Marcos, con una distribución homogénea de casos entre los 15 y 64 años.
8. Realizando una comparación con el estudio realizado en el año 2003, se puede determinar que los perfiles de resistencia han variado considerablemente, ya que se observa que la resistencia en casos nuevos ha aumentado (19%) y en los casos antes tratados se observa una disminución (12%).

XII. Recomendaciones

1. El PNT debe de reforzar los conocimientos en cuanto a los nuevos lineamientos de OPS y la normativa nacional para incrementar la vigilancia de la resistencia al realizarle el cultivo y PSD al 20% de los casos nuevos y al 100% de los casos antes tratados.
2. El PNT debe de socializar la normativa actual del país en donde se establece la realización de pruebas de sensibilidad a los pacientes antes tratados, sin importar el tiempo de tratamiento, así como el seguimiento oportuno con el personal de campo para reforzar y evaluar la utilización de los métodos diagnósticos a disposición en el país.
3. El PNT, el LNS y el Departamento de Epidemiología deben coordinar y liderar la implementación de un sistema de vigilancia de la resistencia a los medicamentos antifímicos, para observar los cambios de los perfiles de resistencia que se están presentando en el país, tomando en cuenta el aumento de resistencia en los casos nuevos.
4. El PNT debe asegurar el seguimiento adecuado y sistemático de los pacientes con resistencia primaria o secundaria a los medicamentos antifímicos, para asegurar que reciban un tratamiento oportuno, que se curen y que no transmitan a la micobacteria resistente.
5. El PNT debe de realizar estudios de caracterización de los pacientes de Escuintla para determinar el aumento de la prevalencia de casos en este departamento.
6. El uso indiscriminado de la estreptomina para otras infecciones bacteriológicas ha propiciado una monoreristencia hacia la estreptomina (11%), por lo que es necesario realizar una farmacovigilancia y alguna ley que restrinja el uso indiscriminado de los fármacos contra la tuberculosis.

XIII. Referencias

1. Programa Nacional de Tuberculosis M de S. Plan Estrategico Nacional 2016-2020. 2016.
2. Rodríguez MS, Zamarrón C, Barcala JG. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela durante los años 1995 , 1996 , 1997 y 1998. An Med Interna. 2001;18:20–3.
3. Organización Panamericana de la salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica. parte 2 Cultivo. Organizacion Panamericana de la Salud. 2008. 114 p.
4. Alfredo L, Privado A. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Centro Nacional de Epidemiología Normas y Procedimientos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Guatemala Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. 2007;
5. MSPAS. Protocolos de Vigilancia Epidemiológica del MSPAS. Cent Nac Epidemiol. 2007;1(vigilancia epidemiologica de sarampion):150–8.
6. Organizacion Mundial de la Salud. OMS | Tuberculosis. World Health Organization;
7. Organizacion Mundial de la Salud. www.who.int. 2012.
8. Médica M enciclopedia. Tuberculosis pulmonar:
9. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte I Baciloscopia. Organizacion Panamericana de la Salud. 2008. 64 p.
10. WHO Global Tuberculosis Programme., International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis : 1997. 1997. 36 p. p.
11. Luna JC. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Paris, Francia: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2003.
12. Cristina D, Marín O, Helena B. Métodos diagnósticos moleculares en tuberculosis. Medicina (B Aires). 2013;32(2):144–50.
13. Tuberculosis. Diagnostico por PCR | Microbiología y Biología Molecular.

Diagnostico Clínico por Laboratorio.

14. Ficha técnica de los medicamentos 4. 65-108 p.
15. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Molecular microbiology*. 2006. p. 1220–7.
16. Trevor A, Katzung B MS, Trevor A KB. *Katzung and Trevor's Pharmacology*. wikipedia. McGraw-Hill; 2004.
17. Yendapally R, Lee RE. Design, synthesis, and evaluation of novel ethambutol analogues. wikipedia. 2008. p. 1607–11.
18. Pirazinamida. wikipedia.
19. Programa Nacional de Tuberculosis M de S. *Guia de Manejo de tuberculosis fármaco-resistente en Guatemala*. 2011.
20. Lado Lado FL, García Ramos R, Pérez del Molino ML, Ferreiro Regueiro MJ, Maceda Vilariño S, Túnez Bastida V. Tuberculosis resistente a fármacos. *An Med Interna*. 2004;21(4):190–6.
21. Garcia Ramos R, Lado Lado F, Túnez Bastida V, Pérez del Molino Bernal M, Cabarcos Ortiz de Barron A. Tratamiento actual de la tuberculosis. *Anzales Med Interna*. 2003;20(2):91–100.
22. Tobon O AM. Tratamiento de la Tuberculosis Multirresistente. *Asoc Colomb Infectología*. 2001;5(4):260–5.
23. Ugarte-Gil C, Ponce Alvarez M, Moore D a J. Pruebas de sensibilidad para *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Médica Peru*. 2008;25(3):171–5.
24. Alejandro L, Alberto CL, David L, Julca G, Carlos J, García M, et al. Patrones de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en la región La Libertad -Perú . Patterns of resistance to first-line tuberculosis drugs in the region La Libertad-Perú . *SCIENDO*. 2013;15(1):75–80.
25. *Treatment of Tuberculosis American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America*.
26. Espinal M a., Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global Trends in Resistance to Antituberculosis Drugs. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1294–303.
27. Qi W, Harries a D, Hinderaker SG. Performance of culture and drug

- susceptibility testing in pulmonary tuberculosis patients in northern China. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):137–9.
28. Organización Mundial de la Salud. TB a global emergency.
 29. Suárez Larreinaga CL, Berdasquera Corcho D. Enfermedades emergentes y reemergentes: Factores causales y vigilancia. *Rev Cuba Med Gen Integr.* 2000;16(6):593–7.
 30. Organización Panamericana de la Salud. La Tuberculosis en la Región de las Américas, informe regional 2012: epidemiología, control financiero. 2013. 70 p.
 31. World Health Organization. Regional profiles. *World Tuberculosis Report 2012.* 2012.
 32. Assembly H. The end TB strategy.
 33. Tuberculosis PN de. *Core_PUDR_Template_es 1.* 2017.
 34. Hidalgo EMZ. Tuberculosis en zona 6 de Guatemala: un análisis del acceso a la información, educación y comunicación en la población vulnerable. Universidad San Carlos de Guatemala; 2010.
 35. Dumoy JS. El riesgo de enfermar de tuberculosis. *Rev Cuba Med Gen Integr.* 1999;15(2):168–75.
 36. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Organización Panamericana de la Salud. 2010. 180 p.
 37. Guatemala IN de E. República de Guatemala : Encuesta Nacional de Condiciones de Vida 2014. 2015.
 38. Unicef: Guatemala ocupa el quinto lugar de desnutrición a nivel mundial - La Hora.
 39. BID - Desnutrición en Guatemala - Banco Interamericano de Desarrollo.
 40. Sergio L, Torre D, Jacobo L, Sigfrido R. Caracterización República de Guatemala.
 41. SEGEPLAN. Plan de desarrollo departamental 2011-2025, Escuintla.
 42. SEGEPLAN. Plan de desarrollo departamental 2011-2025 Suchitepequez.
 43. SEGEPLAN. Plan de desarrollo departamental 2011-2025, Retalhuleu.
 44. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Lineamientos para la

vigilancia epidemiológica de la Tuberculosis por laboratorio. Dir Gen Epidemiol. 2014;1–81.

45. Ministerio de salud. Analisis de la situacion epidemiologica de la tuberculosis en el Perú 2015. 2016;128.
46. C VF. Actualizacion de la resisstencia a drogas antituberculosas en Chile , 2006 . 2008;60–5.
47. Pablo P, Alfonso P, Nuño CG, Vázquez JCR, Prats IP, Barreto J, et al. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples drogas . 1998;8(1):110–7.
48. Cuellar N, Campollo E De, Ayala N. Vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos en guatemala. :1–5.
49. Resistencia Primaria.
50. Estreptomycin: informe técnico - info-farmacia.