

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



Comparación de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los antimicrobianos en las cepas aisladas de la población de un hospital de Guatemala de 2014 a 2018

Trabajo de graduación presentado por
Tamara Eligoulashwily Gálvez
para optar al grado académico de
Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2019

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



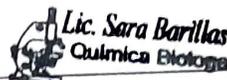
Comparación de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los antimicrobianos en las cepas aisladas de la población de un hospital de Guatemala de 2014 a 2018

Trabajo de graduación presentado por
Tamara Eligoulashwily Gálvez
para optar al grado académico de
Licenciada en Química Farmacéutica

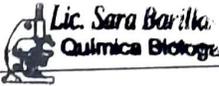
Guatemala

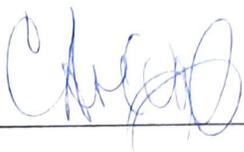
2019

Vo. Bo. :

(f)  
Licenciada Sara Barillas
Asesora

Tribunal Examinador:

(f)  
Licenciada Sara Barillas
Asesora

(f)  **Licda. Carolina Arévalo**
Química Bióloga
Colegiado 914
Doctora Carolina Arévalo

(f) 
Prof. Dr. Élfego Rolando López García.
Director
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 28 de noviembre de 2019

PREFACIO

*“Los retos de hoy no me asustan...
Me dan orgullo porque son el éxito de mañana”*

Desde antes de entrar a la universidad, mi sueño ha sido ayudar a mucha gente en el ámbito de la salud de forma directa o indirecta, pues considero que un ser humano que vive en condiciones óptimas de salud, podrá realizar y lograr metas en las demás dimensiones de su vida. Es por eso que la intervención de un equipo multidisciplinario que labora para mejorar la calidad de vida de los pacientes, me parece importante.

Esta investigación evidencia la importancia de tener un control y administración de los antimicrobianos, comúnmente llamados “antibióticos”, en los centros de salud. Enfatiza el hecho que el rol del farmacéutico es clave para que, en conjunto con el médico infectólogo y el resto de profesionales expertos, se contribuya a reducir la resistencia antimicrobiana en la sociedad. La idea es que se le brinde el seguimiento pertinente a los pacientes que consumen antimicrobianos, así como a los que iniciarán tratamiento con este tipo de fármacos.

Para realizar este proyecto de graduación, tuve mucho apoyo de parte de mis dos asesoras, por lo que agradezco su tiempo y orientación a lo largo del mismo. Fueron ellas quienes me motivaron a finalizar este pendiente en mi vida. Estaré eternamente agradecida con ellas por esto.

Asimismo, agradezco al Departamento de Farmacia y a la Universidad del Valle de Guatemala por ayudarme a lo largo de este trayecto, incluso antes de ingresar a clases. Afectuosamente, agradezco a mis amigas, compañeros y colegas que me ayudaron en la carrera, pues me retaron de distintas maneras, logrando proyectar la mejor versión de mí.

Sin embargo, a la persona que más le agradezco todos mis logros hasta hoy es a la que me empuja, motiva y guía diariamente es a mi mamá. Sin su ejemplo, comprensión y lucha constante, no podría dar por concluida esta etapa en mi vida. A mi papá, quien ahora está en el cielo, le debo su ánimo e inspiración para estudiar esta carrera.

A mi hermana y a Javier también les agradezco que, sin importar mis defectos, me amen incondicionalmente. Ellos confiaban en mí mucho más de lo que yo lo hacía. Gracias a Dios y a una gran lista de personas, logré realizar este proyecto y concluir la licenciatura.

ÍNDICE

PREFACIO	i
ÍNDICE	ii
LISTADO DE CUADROS	v
LISTADO DE FIGURAS	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL	3
A. Antecedentes.....	3
B. Justificación	8
C. Planteamiento del problema.....	9
D. Alcance y límites del problema.....	9
III. MARCO TEÓRICO	10
A. Generalidades	10
B. Etiología.....	12
C. Epidemiología.....	14
D. Fisiopatología	16
E. Infección primaria	16
F. Enfermedad activa.....	17
G. Signos y síntomas	18
H. Diagnóstico	18
I. Pronóstico.....	21

J.	Tratamiento antimicrobianos para el tratamiento de tuberculosis	23
1.	Isoniacida	28
2.	Rifampicina	28
3.	Etambutol	29
4.	Pirazinamida	29
5.	Estreptomycin	29
J.	Resistencia antimicrobiana	30
K.	Hospitalización	33
L.	Prevención y vacunación	33
IV.	MARCO METODOLÓGICO	35
A.	Objetivos	35
B.	Hipótesis	35
C.	Variables	35
D.	Población y muestra	35
1.	Población	35
2.	Muestra	36
3.	Procedimiento	36
E.	Diseño de investigación	36
F.	Análisis estadístico	37
V.	MARCO OPERATIVO	39
A.	Recolección y tratamiento de datos	39
B.	Recursos	39
1.	Recursos humanos	39
2.	Recursos materiales y equipo	39
3.	Lugar	39
VI.	RESULTADOS	40
VII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	42
VIII.	CONCLUSIONES	47

IX.	RECOMENDACIONES	48
X.	REFERENCIAS	49
XI.	ANEXOS.....	52
A.	Glosario	52
B.	Datos originales de EPIDAT 3.1.....	54
C.	Publicidad de concientización para el uso de medicamentos de la OMS.....	58
D.	Datos originales de los pacientes con TB positivos	59

LISTADO DE CUADROS

Número y nombre del Cuadro	Página
Cuadro No. 1. Medicamentos antimicrobianos de primera línea para el tratamiento de tuberculosis.....	24
Cuadro No. 2. Duración recomendada del tratamiento de la tuberculosis (sensible).....	29
Cuadro No. 3. Frecuencia de sensibilidad microbiana de medicamentos antituberculosos por año.....	39
Cuadro No. 4. Incidencia de TB DR en Guatemala (casos nuevos).....	45

LISTADO DE FIGURAS

Número y nombre de la Figura	Página
Figura No. 1. La incidencia global de la tuberculosis: número de casos nuevos de TB por 100,000 habitantes para el año 2007 según las estimaciones de la OMS.....	10
Figura No. 2. Esquema de un pulmón infectado con tuberculosis.....	11
Figura No. 3. Generalidades de la pared celular de <i>Mycobacterium</i>	12
Figura No. 4. Lesión cavitaria en el lóbulo superior derecho en una radiografía de tórax de un paciente con tuberculosis.....	19
Figura No. 5. Equipo BD BACTEC MGIT 960.....	20
Figura No. 6. Guía de grupos y medicamentos a utilizar para tuberculosis resistente.....	31

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa, prevenible, curable y con un importante componente social, causada por varias especies de bacterias conocidas como bacilos tuberculosos o complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Esta bacteria a menudo entra en un período de latencia después de la infección inicial. La TB afecta comúnmente a los pulmones.

Los objetivos fundamentales del estudio fueron establecer el perfil de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* frente a los antimicrobianos en las cepas aisladas de la población de un hospital de Guatemala durante el periodo de enero 2014 a diciembre 2018, y comparar la variación del perfil de resistencia antimicrobiana durante el periodo de enero 2014 a diciembre 2018. El beneficio del estudio es que se indicará cuál es el antimicrobiano que presenta mayor resistencia en los últimos cinco años de pacientes de un hospital de Guatemala.

Los resultados del estudio evidencian que el perfil de estreptomina ($p = 0.014$) y rifampicina ($p = 0.018$) en el periodo de 2014 y 2018 mostraron cambios significativos, lo cual indica que la resistencia es alta para estos dos antimicrobianos, mientras que los antimicrobianos que tuvieron un comportamiento similar en el mismo periodo de cinco años fueron el etambutol ($p = 0.936$) y la isoniacida ($p = 0.394$), notándose en los valores estadísticos de p . La sensibilidad no ha variado, por lo que siguen sensibles a la población del hospital en estudio. Se evidencia también que la resistencia a rifampicina es alta para el caso de este hospital debido a que mostró ser el antimicrobiano que más se utiliza y con un mayor porcentaje de resistencia.

Se recomienda a los pacientes utilizar los antimicrobianos exclusivamente bajo receta médica para disminuir la resistencia antimicrobiana para regular y garantizar el uso correcto de los medicamentos, y así mitigar el aumento en la resistencia antimicrobiana, especialmente de estreptomina y rifampicina. Al personal del hospital, se le recomienda usar la guía el Acuerdo Ministerial 181-2019 "Normativa para la regulación de medicamentos de prescripción médica antimicrobianos y esteroides oftálmicos" liberado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), así como programar capacitaciones al personal del hospital basándose en el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS 2016 con el fin de reducir fortalecer la base de conocimiento.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious, preventable, curable infectious disease with an important social component, caused by several species of bacteria known as tubercle bacilli or *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTB). This bacterium often entered a period of latency after the initial infection. TB commonly affects the lungs.

The main objectives of the study were to establish the resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* against antimicrobials in strains isolated from the population of a Guatemalan hospital during the period from January 2014 to December 2018, comparing the variation of the antimicrobial resistance profile during the period from January 2014 to December 2018. The benefit of the study is that it will indicate which is the antimicrobial with the highest resistance in the last five years of patients in a hospital in Guatemala.

The results of the study show that the profile of streptomycin ($p = 0.014$) and rifampicin ($p = 0.018$) in the period of 2014 and 2018 showed significant changes, which indicates that resistance is high for these two antimicrobials, while the antimicrobials that had a similar behavior in the same period of five years were ethambutol ($p = 0.936$) and isoniazid ($p = 0.394$), being noted in the statistical values of p . Sensitivity has not changed, so they remain sensitive to the population of the hospital under study. It is also evidenced that the resistance to rifampicin is high in the case of this hospital because it was shown to be the antimicrobial that is most used and with the highest percentage of resistance.

It is highly recommended that patients to use antimicrobials exclusively by medical prescription in order to decrease antimicrobial resistance. This way it is assured the correct regulation and use of drugs; thus, mitigate the increase in antimicrobial resistance, especially streptomycin and rifampin. Hospital staff are recommended to use the guide Ministerial Agreement 181-2019 "Regulations for the regulation of prescription antimicrobial drugs and ophthalmic steroids" released by the Ministry of Public Health and Social Assistance (MSPAS), as well as Social Capacity to hospital staff based on the WHO 2016 Global Action Plan on Antimicrobial Resistance with the end to strongly reduce the knowledge base.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa, prevenible, curable y con un importante componente social, causada por varias especies de bacterias conocidas como bacilos tuberculosos o complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia anual de la TB a nivel mundial está disminuyendo lentamente, alrededor de 1,5% desde el año 2000; sin embargo, el número absoluto de casos de TB ha incrementado. Para el 2015, se estima que se produjeron 10,4 millones de casos de TB y 580 mil casos de TB multirresistente (TB MDR) (Alarcón *et al.*, 2017; Comas *et al.*, 2009).

Esta bacteria a menudo entra en un período de latencia después de la infección inicial. La TBC afecta comúnmente a los pulmones. Los síntomas incluyen tos productiva, fiebre, pérdida de peso y malestar general. El diagnóstico generalmente se establece con frotis y cultivos de esputo y, cada vez con mayor frecuencia, con pruebas moleculares de diagnóstico rápido. El tratamiento requiere una serie de antibióticos, administrados al menos durante seis meses. La enfermedad es una causa infecciosa importante de morbilidad y mortalidad en los adultos de todo el mundo. Solo en el 2015, mató a alrededor de 1,8 millones de personas en el mundo, la mayoría en países de ingresos bajos y medios. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) son los factores más importantes de predisposición para el desarrollo de TBC y para la muerte, en partes del mundo donde ambas infecciones son prevalentes (Tierney, 2014).

En la actualidad, la tuberculosis sigue siendo un problema de salud a nivel mundial, aunque fue considerada como emergencia de la salud pública por la OMS en el 1993. La mortalidad ha descendido un 45 % debido a esta enfermedad, salvando aproximadamente 37 millones de vidas desde el año 2000 al 2013. En diferentes países se han hecho grandes esfuerzos para alcanzar las metas mundiales relativas a la tuberculosis fijada para el 2015, en el contexto de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) y la estrategia Alto a la Tuberculosis. A pesar de ello, unos 9 millones de personas contrajeron tuberculosis en el 2013, de las cuales 360,000 presentaban infección por el VIH y 1,5 millones murieron a causa de la enfermedad (OMS, Informe mundial sobre la tuberculosis, 2014).

La incidencia de la TB, disminuyó constantemente durante la segunda mitad del siglo XX, por lo que los fondos para la investigación y el control de esta enfermedad, disminuyeron sustancialmente durante ese tiempo (Kauffman *et al.*, 2007). La tuberculosis comenzó a resurgir a principios de la década de 1990, impulsada por la creciente pandemia del VIH/SIDA (Frieden *et al.*, 1995).

La capacidad de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) para adquirir mutaciones que resultan en resistencia a los medicamentos antituberculosos se describió hace 70 años cuando se realizó el primer ensayo clínico con estreptomina (Laniado-Laborín R, 2017). Desafortunadamente, se ha permitido que el bacilo mute a una forma prácticamente no tratable a través de la presión selectiva de regímenes de tratamientos inadecuados administrados por programas nacionales de tuberculosis (TB) que están pobremente estructurados e implementados (Udwadia, 2012).

La resistencia mundial a los medicamentos antituberculosos impide el control y la eventual erradicación de la tuberculosis, lo cual sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial (Van der Werf, 2014). La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016) calculó que, a nivel mundial, en 2015 hubo 580,000 casos nuevos de TB multirresistente (MDR-TB), es decir, con resistencia simultánea al menos a rifampina e isoniacida, o TB resistente a rifampicina (RR-TB), pero solo 125,000 de ellos (20%) fueron diagnosticados e informados. También se estima que 250,000 pacientes murieron a causa de MDR-TB / RR-TB en 2015 (Laniado-Laborín, 2017).

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

Algunos autores han considerado que el progenitor más lejano de la tuberculosis, pudo haber estado presente hace unos tres millones de años siendo posible que este afectara a los primeros ancestros homínidos (Cartes, 2013).

A pesar de las diferencias cronológicas, existe un consenso acerca de su origen geográfico. Fuertes evidencias han demostrado que este complejo evolucionó como patógeno humano en el este de África y su dispersión a otras regiones pudo haber ocurrido con las primeras migraciones humanas. Se ha considerado que el cambio de estilo de vida de la población nómada a una forma sedentaria pudo favorecer el desarrollo de la tuberculosis al propiciar una serie de condiciones como el aumento de la población, la domesticación de animales, la estratificación social y la ingestión de una dieta menos variada (Cartes, 2013).

Los hallazgos más antiguos de la afectación humana por tuberculosis fueron descubiertos en momias pertenecientes a la predinastía egipcia (3500 - 2650 a.C.) y en restos humanos ubicados en Suecia e Italia que datan del período Neolítico. Los paleontólogos describieron en estos restos una serie de lesiones óseas características de una infección crónica por tuberculosis como el colapso vertebral o enfermedad de Pott, lesiones reactivas periosteales y osteomielitis. Estudios en tejido de momias peruanas han sugerido la presencia de tuberculosis en América durante el período precolonial (Cartes, 2013).

Cuando la tuberculosis comenzó a resurgir a principios de la década de 1990, impulsada por la creciente pandemia del VIH/SIDA, los científicos y los funcionarios de salud pública fueron tomados por sorpresa. Se necesitaron miles de millones de dólares de fondos de emergencia para controlar los brotes de tuberculosis (Frieden *et al.*, 1995).

En el mundo desarrollado, la incidencia de la TB disminuyó constantemente durante la segunda mitad del siglo XX, por lo tanto, los fondos disponibles para la investigación y el control de la TB disminuyeron sustancialmente durante ese tiempo (Kauffman *et al.*, 2007).

La TB es causada por varias especies de bacterias conocidas como bacilos tuberculosos o complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). El MTB incluye patógenos humanos obligados como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium africanum*, así como organismos adaptados a otras especies de mamíferos (Comas *et al.*, 2009).

En la Región de las Américas, se lograron mejoras en la reducción de la prevalencia de la tuberculosis, debido a la DOTS (Estrategia del tratamiento breve bajo observación directa, en los años 90), luego con la estrategia ALTO A LA TUBERCULOSIS en el año 2006, descendiendo en un 48% en el periodo 1990 – 2013, reduciendo la prevalencia y la mortalidad en un rango del 57 – 68%. Siguen los grandes retos, ya que el año 2013 la OMS calculó que en la Región de las Américas al menos 285,200 personas habían contraído tuberculosis, 17,000 habían muerto a causa de esta enfermedad, 31,800 estaban coinfectadas por el VIH y 6,900 presentaban tuberculosis multirresistente (TB-MR). Solo el 77% de los casos de tuberculosis se notificaron (Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Americas, 2014).

“La estrategia para poner fin a la tuberculosis” fue adoptada después del 2015, en la Asamblea Mundial de la Salud lo cual incluye prevención, la atención y el control de la tuberculosis después de 2015, cuyo propósito es poner fin a la epidemia mundial de la tuberculosis para el 2035, adoptando las siguientes medidas: acceso para todos a servicios de alta calidad de prevención y atención de la tuberculosis, y un enfoque centrado en el paciente, determinantes sociales de la tuberculosis, los puntos débiles de los sistemas de salud, investigación e innovación a fin de mejorar los métodos y enfoques (Becerra-Posada F, 2016).

La estrategia “Fin de la Tuberculosis” estableció algunas metas en 2016 para el 2035:

1. Reducir en un 95% de muertes por TB
2. Reducir la tasa de incidencia de TB en un 90% (lograr una tasa <10 casos por cada 100 mil habitantes)
3. Lograr cero familias afectadas por costos catastróficos por TB (se refiere al pago directo por el usuario de gastos médicos y no médicos y costos indirectos que excedan un umbral dado de la renta del hogar, por ejemplo, el 20%) (WHO, 2016)

Sin embargo, el renovado interés en la investigación y el aumento en el financiamiento de programas contra la tuberculosis parecen ser alentadores. Recientemente, el “Stop TB Partnership”, una red de gobiernos organizaciones y donantes interesados liderados por la OMS, describió un plan global para reducir a la mitad la prevalencia y la mortalidad de TB en el 2015 y eliminar la enfermedad como un problema de salud pública para 2050 (WHO, 2006). Alcanzar estos objetivos dependerá de un fuerte compromiso de equipos multidisciplinarios para aumentar la investigación en diagnósticos, medicamentos y vacunas existentes. Será necesario un esfuerzo básico tanto en ciencia como en epidemiología, para desarrollar mejores herramientas y estrategias de control de TB (Young *et al.*, 2008).

Según la OMS (2014), la resistencia a los medicamentos se desarrolla a través de mutaciones genéticas espontáneas. El tratamiento incompleto, errático o con un solo fármaco selecciona a estos microorganismos resistentes. Una vez que una cepa resistente a un fármaco se desarrolla y prolifera, puede adquirir resistencia a otros fármacos a través del mismo proceso. De esta forma, el microorganismo puede llegar a ser resistentes a múltiples antibióticos en varios pasos. Estas cepas se transmiten de persona a persona, provocándole una resistencia primaria, esto representa una barrera importante contra el control mundial de la resistencia farmacológica, razón por la cual las casas farmacéuticas tienen en fase preclínica y clínica nuevos fármacos activos contra esta resistencia, el problema es que estarán disponibles sino hasta en muchos años. Una de las formas de erradicar esta resistencia es mejorando los programas terapéuticos, controlando estrictamente la dosis y mejorar el acceso a cultivos y pruebas de susceptibilidad.

Existen varias cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes o multirresistentes. Dichos patrones de resistencia varían constantemente, en muchos casos aumentando la resistencia, dependiendo de los antibióticos utilizados en el tratamiento de pacientes. Según el Informe Mundial de Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud-2016 (WHO, 2016), en 2015, el 3.9% de los nuevos casos de TB y el 21% de los casos tratados previamente tuvieron multiresistencia MDR-TB/RR-TB; aproximadamente el 9,5% de los cuales eran extensamente resistentes a los medicamentos (XDR-TB, es decir, con resistencia a al menos rifampicina, isoniacida, cualquier fluoroquinolona y cualquier inyectable de segunda línea) (Laniado-Laborín, 2017).

Aún más grave, las cepas de XDR-TB han mutado a lo que se ha llamado TB totalmente resistente a los medicamentos (TDR-TB), que representa la forma más extrema de resistencia a los medicamentos. Los pacientes con TDR-TB albergan cepas que son resistentes a todos los medicamentos para los que tenemos la capacidad de realizar pruebas en un laboratorio de micobacterias. El término recomendado por la OMS para estas cepas es resistencia más allá de la tuberculosis ampliamente resistente a los medicamentos (Udwadia, 2012).

Según Migliori *et al.* (2013), las cepas de MTB altamente resistentes (MDR, XDR y XDR) se transmiten en la comunidad, lo que llevaría al fracaso del tratamiento cuando estos nuevos casos se tratan empíricamente con un régimen combinado de medicamentos de primera línea. Las MDR-TB y XDR-TB requieren tratamiento con medicamentos que generalmente son más tóxicos y considerablemente más caros que los medicamentos de primera línea. Además, el tratamiento debe prolongarse durante 18 a 24 meses. Esta reducción de la eficacia y el aumento de los costos de los regímenes de medicamentos hacen que el tratamiento de MDR-TB / XDR-TB sea prácticamente inasequible para los programas de TB en países con recursos limitados que, casi sin excepción, tienen las tasas más altas de TB farmacorresistente (Zumla *et al.*, 2012).

En el 2014 se presentaron 480,000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente, pero solo se diagnosticó y notificó un 25% de esos casos. La resistencia a antibióticos anti-tuberculosis se diagnostica necesariamente por medio de pruebas de laboratorio, por lo cual resulta urgente y prioritario descartar la farmacorresistencia con la mayor rapidez y exactitud posibles. Sin embargo, en todo el mundo, apenas 12% de los nuevos casos de tuberculosis bacteriológicamente confirmados y 58% de los casos ya tratados se sometieron a prueba de farmacorresistencia en el 2014. En los diez últimos años se han dado a conocer nuevas herramientas para el diagnóstico de la tuberculosis y su farmacorresistencia en la práctica clínica. Esas herramientas nuevas permiten detectar e identificar la resistencia a medicamentos antituberculosos en menos de 24 horas, por lo que deberían integrarse urgentemente a la práctica clínica, especialmente en las regiones con una carga de enfermedad alta (Laniado-Laborín, 2017).

La tuberculosis es una "enfermedad social" debido a que es latente en poblaciones de extrema pobreza, inequidad y desigualdad. Esta población vulnerable se encuentra en barrios marginales, que viven en condiciones discriminación, violencia y hacinamiento, con acceso limitado al agua potable y saneamiento, además de no poder acceder a los servicios de salud (OPS Guatemala, 2015).

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala indica que se detectan siete casos diarios, de los cuales el 57% son hombres y 43% son mujeres. En siete departamentos superan la tasa a nivel nacional: Escuintla, Retalhuleu, Suchitepéquez, Izabal, San Marcos, Quetzaltenango y Zacapa. De estos departamentos solo el 38% de los casos están concentrados en dos departamentos Escuintla y Guatemala. El 79% de los diagnosticados están en las edades de entre los 15 a 64 años, y solo el 7% son menores de 10 años, el 6% son VIH positivo, el 6% tienen diabetes mellitus, el 2% han fallecido y el 3% son privados de libertad (Centro Nacional de Epidemiología, 2015).

En Guatemala, se han desarrollado diversas investigaciones respecto a tuberculosis, entre las que se pueden mencionar:

1. Factores de riesgo en los casos actuales de Tuberculosis pulmonar en los municipios de Lanquín, Santa Catalina la Tinta, Fray Bartolome de las Casas y Santa María Cahabón, departamento de Alta Verapaz, Guatemala (enero – diciembre 2010) (Sagastume, M. 2012).
2. Factores sociales, económicos y culturales asociados al fracaso terapéutico de la tuberculosis. (Gutiérrez *et. al.*, 2013)
3. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes adultos y niños con diagnóstico y sospecha de tuberculosis multidrogo resistente (Marroquín *et. al.*, 2009).

4. Análisis del sistema de vigilancia de tuberculosis multidrogoresistente en Guatemala, (Hernández, 2011).
5. Cumplimiento de los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis en los contactos de pacientes con tuberculosis. Santa Catarina Ixchuatán, Sololá. (Linares, 2017).
6. Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes reumatológicos con terapia biológica, Hospital Roosevelt (Díaz, 2016).
7. Conocimiento de la norma de atención a la tuberculosis para la captación de sintomáticos respiratorios (Tzita, 2014).

El trabajo de graduación para médico y cirujano “Caracterización epidemiológica de pacientes con tuberculosis multidrogo resistente” (López *et al.*, 2016) tuvo como objetivo principal caracterizar epidemiológicamente a 194 pacientes con tuberculosis multidrogo resistentes (TB MDR). Entre sus hallazgos están que la comorbilidad asociada fue diabetes mellitus 74 (38.14%); el fallo terapéutico más frecuente fue por usar medicamentos antituberculosos con anterioridad y haber presentado recaída de tuberculosis 137 (70.61%); la resistencia a rifampicina fue detectada con mayor frecuencia 180 (92.78%), seguida de isoniazida 177 (91.23%). Concluyó que la TB MDR es principalmente secundaria vinculada con una forma incorrecta de tomar los medicamentos de primera línea; es mayor en hombres de 29 a 52 años residentes del suroccidente del país, diabéticos con resistencia a rifampicina y/o isoniazida.

B. Justificación

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud pública (WHO, 2009). Con cerca de 10 millones de casos nuevos por año, y un grupo de dos mil millones de personas con infección latente, los esfuerzos de control se han intensificado en muchas partes del mundo (Comas *et al.*, 2009).

Solo en el 2014 se presentaron 480,000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente, de los cuales solo se diagnosticó y notificó el 25% de esos casos. La resistencia a antibióticos anti-tuberculosis se diagnostica necesariamente por medio de pruebas de laboratorio, por lo cual resulta urgente y prioritario descartar la farmacorresistencia con la mayor rapidez y exactitud posibles (OMS, 2014).

En el año 2015, se estima que se produjeron: 10,4 millones de casos de TB, 580 mil casos de TB multidrogorresistente (TB MDR), 1,2 millones de nuevos casos de TB/VIH y 1,8 millones de defunciones, por lo que el *Mycobacterium tuberculosis* se convirtió en el agente infeccioso que más muertes ocasionó, por encima del VIH y la malaria (WHO, 2016).

El presente trabajo pretende establecer mediante un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, el perfil de resistencia de *M. tuberculosis* a los antimicrobianos en las cepas aisladas de la población de un hospital de Guatemala durante el periodo de 2014 al 2018 (cinco años). El análisis estadístico de las variables se realizará mediante frecuencia simple y porcentaje, tabulados en el paquete estadístico de Excel e interpretado con el software Análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT 3.1 de la OMS (2006). Al final, se comparará el perfil de resistencia por año.

Entre los posibles beneficios del estudio se encuentran que se obtendrá la resistencia de un antimicrobiano con mayor frecuencia y que se evalúe si ha habido necesidad de aumentar o disminuir la cantidad de tratamientos en los últimos cinco años de pacientes de un hospital de Guatemala, basados en el aumento o disminución de casos presentados por sensibilidades positivas ante cultivos de *M. tuberculosis*. Únicamente se toman las muestras con resultados positivos de resistencia, según lo que se obtenga del equipo de sistema de detección de micobacterias automatizadas BD BACTEC MGIT. Quedan excluidas las muestras sin resistencias (resultados de cultivos negativos).

Es importante conocer las estadísticas y los resultados de este informe para que los colaboradores que laboran para la salud (médicos, enfermeras, dependientes de farmacia y

demás), así como los mismos pacientes, se informen del daño ocasionado al automedicarse y consumir irresponsablemente los antimicrobianos. Es por esto que en el segundo semestre del 2019 se informó a la población guatemalteca acerca del Acuerdo Ministerial 181-2019 “Normativa para la regulación de medicamentos de prescripción médica antimicrobianos y esteroides oftálmicos” liberado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), para regular y garantizar el uso correcto de los medicamentos. Entre los medicamentos que se busca controlar se encuentran los antibióticos, esteroides oftálmicos, entre otros medicamentos, que sin supervisión médica puede causar resistencia al medicamento y/o reacciones adversas. En un comunicado publicado por el MSPAS, se señala que las farmacias deben llevar un control de entrada y salida de los antibióticos y esteroides oftalmológicos, cuya información deben proporcionar cada mes al Ministerio de Salud.

C. Planteamiento del problema

¿Cuánto ha cambiado el perfil de resistencia del complejo *Mycobacterium tuberculosis* en los últimos cinco años (2014 a 2018) en las cepas aisladas de la población del hospital bajo estudio?

D. Alcance y límites del problema

1. Alcance: Cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* solicitados al laboratorio clínico del hospital de Guatemala.
2. Límites: Los cultivos positivos entre enero de 2014 a diciembre 2018 laboratorio clínico del hospital de Guatemala.

III. MARCO TEÓRICO

A. Generalidades

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud pública (WHO, 2009). Con cerca de 10 millones de casos nuevos por año, y un grupo de dos mil millones de personas con infección latente, los esfuerzos de control se han intensificado en muchas partes del mundo (Comas *et al.*, 2009), como se observa el mapa por países en la Figura No. 1.

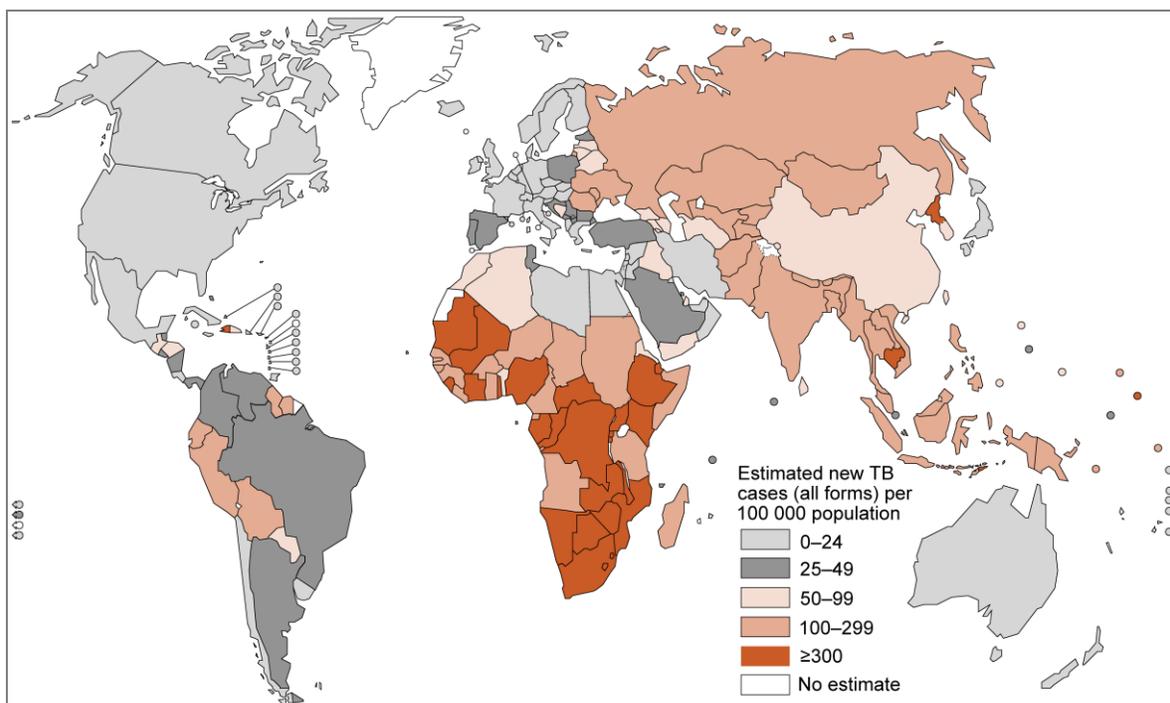


Figura No. 1. La incidencia global de la tuberculosis: número de casos nuevos de TB por 100,000 habitantes para el año 2007 según las estimaciones de la OMS

(WHO, 2009)

En 2016 la OMS actualizó las pautas de tratamiento para la tuberculosis farmacorresistente, modificando las recomendaciones para los pacientes con TB resistente a rifampicina o multirresistente que no habían sido tratados previamente con medicamentos de segunda línea y en quienes la resistencia a las fluoroquinolonas y los agentes inyectables de segunda línea se habían excluido o se consideraban altamente improbables. Para esas personas, la OMS recomendó un régimen más corto de TB-MDR, de 9 a 12 meses, en lugar de un régimen convencional de 20 a 24 meses. Sin embargo, esa fue una recomendación condicional, debido a una certeza muy baja en la evidencia (Comas *et al.*, 2009).

El ensayo STREAM es un ensayo aleatorizado multicéntrico con un diseño de no inferioridad que actualmente compara los regímenes de corta duración con el tratamiento actualmente recomendado por la OMS en pacientes con TB pulmonar MDR sin evidencia de resistencia a la fluoroquinolona o kanamicina. Uno de estos regímenes de corta duración es un régimen completamente oral de nueve meses que incluye bedaquilina, y otro es un régimen de seis meses que también incluye bedaquilina y un agente inyectable de segunda línea. La premisa es que estos regímenes de corta duración (especialmente el régimen totalmente oral) serán tan efectivos como el régimen convencional y aumentarán la adherencia al tratamiento (Comas *et al.*, 2009).

La tuberculosis (TB) es una infección crónica y progresiva, que a menudo entra en un período de latencia después de la infección inicial. La TB afecta comúnmente a los pulmones. Los síntomas incluyen tos productiva, fiebre, pérdida de peso y malestar general. El diagnóstico generalmente se establece con frotis y cultivos de esputo y, cada vez con mayor frecuencia, con pruebas moleculares de diagnóstico rápido. El tratamiento requiere una serie de antibióticos, administrados al menos durante seis meses (Tierney, 2014).

La TB es una causa infecciosa importante de morbilidad y mortalidad en los adultos de todo el mundo y mató a alrededor de 1,8 millones de personas en 2015, la mayoría en países de ingresos bajos y medios. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son los factores más importantes de predisposición para el desarrollo de TB y para la muerte, en partes del mundo donde ambas infecciones son prevalentes (Tierney, 2014).

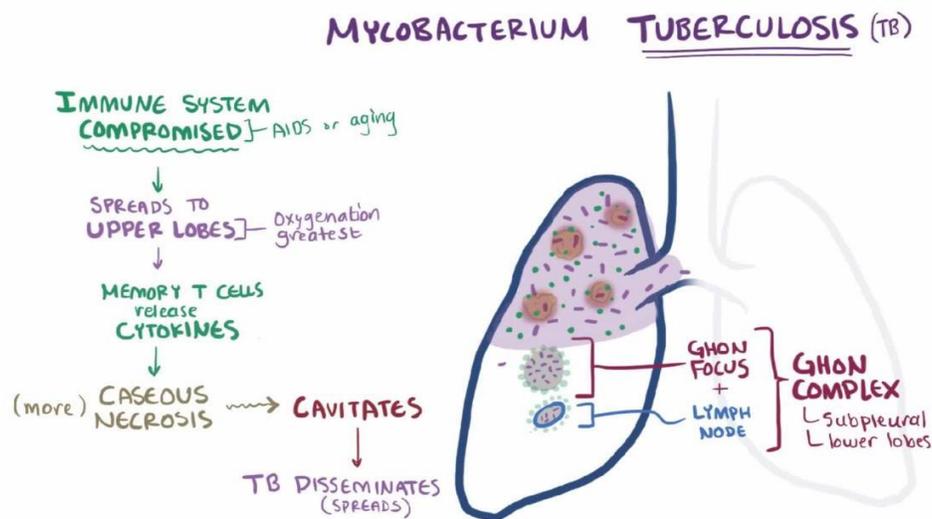


Figura No. 2. Esquema de un pulmón infectado con tuberculosis (Osmosis Prime, 2016)

B. Etiología

La TB solo designa en realidad a la enfermedad causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (cuyo principal reservorio es el ser humano). En ocasiones puede encontrarse una enfermedad similar debido a una infección por micobacterias estrechamente relacionadas, como el *M. bovis*, el *M. africanum*, el *M. microti*, así como *M. canetti* que se conocen en conjunto como complejo *Mycobacterium tuberculosis* (Tierney, 2014).

Las características más importantes del género *Mycobacterium* sp. está determinadas por la complejidad de su pared celular. Las micobacterias poseen una pared celular compleja y rica en lípidos. Esta pared celular es la responsable de muchas de las propiedades características de las bacterias: su ácido-alcohol resistencia, lo cual favorece a la tinción de rojo para el indicador Ziehl-Neelsen; son de crecimiento lento, son resistentes a detergentes y antibacterianos comunes. Los lípidos de la pared celular de los microorganismos pertenecientes a los géneros *Mycobacterium*, *Nocardia* y *Corynebacterium*, constituyen más del 60% del peso seco de la pared bacteriana. En sus paredes contienen unas moléculas llamadas ácidos micólicos, lo que ocasiona que su pared celular sea serosa y rígida, y, a su vez, de crecimiento lento. *In vitro* se dividen cada 12 a 24 horas (Osmosis, 2016).

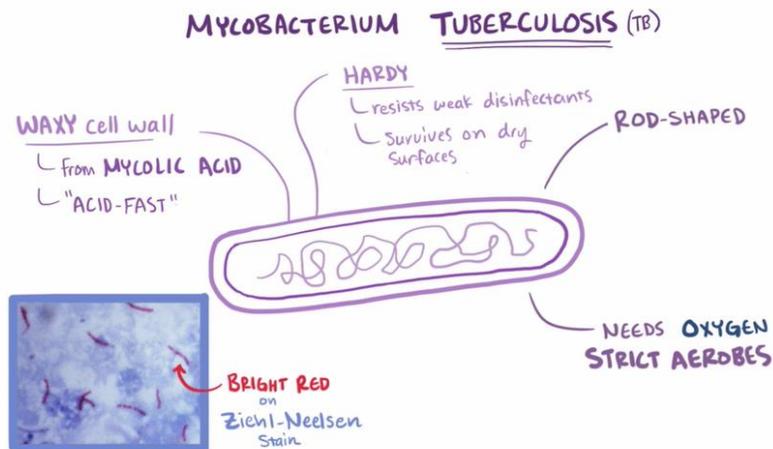


Figura No. 3. Generalidades de la pared celular de *Mycobacterium* (Osmosis, 2016)

En cuanto a la metodología de la tinción de Ziehl-Neelsen, se sabe que una bacteria que tenga la propiedad física de ácido alcohol resistencia es debido a que sufren de decoloración fusia

tenue o rojo puesto que hay penetración debido al fenol y calor. Estas bacterias no pueden teñirse con la misma metodología de Gram debido a que se usan distintos colorantes y en este caso se utiliza ácido. Este ácido con el alcohol básicamente quita todo color y posteriormente permite colorear. Entre sus características principales dominan las siguientes: principalmente se utiliza para el género *Mycobacterium*, tiñe de rojo las que son positivas, las células que no son ácido-alcohol resistentes se tiñen de azul de metileno (Tortora *et al.*, 2007)

La técnica de tinción diferencial Zehl-Neelsen es la más rápida y económica utilizada para identificar microorganismos patógenos, especialmente muestras histológicas como citológicas. La tinción ocurre debido a que las paredes celulares que contienen ácidos grasos de cadena larga se tiñen de rojo debido al calentamiento inducido para favorecer el aumento de energía cinética de la tinción. Las bacterias que sí se tiñen de rojo son las que resisten la coloración de la técnica y las que son azules son por el azul de metileno que se utiliza como contraste. La técnica consiste en lo siguiente (Frobes, 2009):

- a. Se hace un frotis a la muestra y se adhiere al portaobjetos utilizando pinzas
- b. Dejar el portaobjetos sobre las varillas para sostener y se aplica la fucsina fenicada por cinco minutos
- c. Calentar con mechero durante el tiempo necesario hasta que haya vapores
- d. Se procede a decolorar con ácido-alcohol por dos minutos
- e. Aplicar el azul de metileno por un minuto
- f. A continuación, se enjuaga con agua para remover residuos
- g. Con aceite de inmersión se observa en el microscopio

La TB se contagia casi exclusivamente a través de la inhalación de partículas transmitidas por el aire (aerosoles) que contienen *M. tuberculosis* y se dispersan sobre todo a través de la tos, el canto y otras maniobras respiratorias realizadas con esfuerzo por individuos con TB pulmonar activa y con esputo cargado de un número significativo de microorganismos (en general, los suficientes para que una muestra sea positiva). Las personas con lesiones pulmonares cavitarias son las responsables del mayor número de contagios, debido al alto número de bacterias contenidas dentro de la lesión.

Las partículas aerosolizadas (partículas de $< 5 \mu$ de diámetro) que contienen bacilos tuberculosos pueden permanecer suspendidas en las corrientes de aire ambiental durante horas, lo que aumenta el riesgo de diseminación. No obstante, una vez que las partículas se depositan sobre una superficie, resulta difícil volver a suspender los microorganismos (p. ej., al barrer el piso o sacudir ropa de cama) para que vuelvan a convertirse en partículas respirables. Si bien estas acciones pueden volver a suspender las partículas de polvo que contienen a los bacilos

tuberculosos, son demasiado grandes para alcanzar las superficies alveolares donde se inicia la infección. El contacto con fómites (por ejemplo: superficies contaminadas, alimentos y respiradores personales) no parecen facilitar la diseminación (Tierney, 2014).

La capacidad de contagio de los pacientes con TB pulmonar activa no tratada es muy variable. Ciertas cepas de *M. tuberculosis* son más contagiosas, y los pacientes con baciloscopia positiva son más contagiosos que aquellos con resultados positivos solo en el cultivo. Los pacientes con enfermedad cavitaria (que está estrechamente relacionada con la carga de micobacterias en el esputo) son más contagiosos que los que no la presentan. Los factores ambientales también son importantes. La transmisión aumenta ante la exposición frecuente o prolongada a pacientes no tratados que dispersan gran cantidad de bacilos tuberculosos en espacios cerrados superpoblados y poco ventilados; en consecuencia, los individuos que viven hacinados o en instituciones presentan mayor riesgo. La capacidad de contagio disminuye rápidamente una vez que se comienza un tratamiento eficaz; los microorganismos son menos infecciosos, incluso si persisten en el esputo, y la tos disminuye. Los estudios de los contactos familiares indican que la transmisibilidad termina dentro de las dos semanas siguientes a que el paciente comienza un tratamiento eficaz (Tierney, 2014).

Con mucha menor frecuencia, el contagio se produce como resultado de la aerosolización de los microorganismos tras la irrigación de heridas infectadas, en laboratorios de micobacteriología o en la morgue. En el pasado se informaban con frecuencia casos de TB amigdalina, ganglionar, abdominal, ósea y articular como consecuencia de la ingestión de leche o productos lácteos (como el queso) contaminados con *M. bovis*, pero esta vía de transmisión ha sido erradicada en los países desarrollados gracias al sacrificio de las vacas que obtenían resultados positivos a la pasteurización de la leche. La tuberculosis causada por *M. bovis* aún se halla en países en vías de desarrollo y en inmigrantes de estos países, donde la tuberculosis bovina es endémica (por ejemplo: algunos países de América Latina). La creciente popularidad de los quesos elaborados con leche sin pasteurizar plantea nuevas preocupaciones, si estos quesos provienen de países con problemas de tuberculosis bovina (por ejemplo: México y Reino Unido) (Tierney, 2014).

C. Epidemiología

Alrededor de una tercera parte de la población mundial está infectada. En 2015, se produjo un número estimado de 10,4 millones de nuevos casos de TB en el mundo. Seis países representaron el 60% de los nuevos casos: India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistán y Sudáfrica (enumerados en orden descendente según el número de casos). En todo el mundo, la tasa de disminución de la incidencia de TB se mantuvo en solo 1,5% de 2014 a 2015. Se estima que se

produjeron 1,8 millones de muertes como resultado de la tuberculosis en 2015, lo que representa una disminución del 22% con respecto a 2000. En 2015, se estima que se produjeron 480.000 casos nuevos de tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; casi la mitad de estos ocurrieron en India, China y la Federación Rusa (Tierney, 2014).

En los Estados Unidos, en 2015 se notificaron 9,557 casos de tuberculosis (una tasa de tres casos por cada 100,000 personas). Aunque el número de casos de tuberculosis disminuyó anualmente de 1993 a 2014, la tasa de incidencia se ha mantenido relativamente estable desde 2013. En 2015, el 66,4% de los casos de tuberculosis notificados en los EE. UU. ocurrieron en personas nacidas en el extranjero. La incidencia de TB en extranjeros (15,1/100.000) fue alrededor de trece veces mayor que la informada para los estadounidenses nativos (1,2/100.000). La mayoría de estos casos nacidos en el extranjero ocurre en personas que han permanecido en los EE. UU. \geq 5 años. En los Estados Unidos, los asiáticos, los hawaianos nativos y otros isleños del Pacífico tuvieron la incidencia más alta (18,2/100.000), seguidos por los indios estadounidenses o nativos de Alaska (6,1/100.000), negros o afroestadounidenses (5/100.000) e hispanos o latinos (4,8/100.000) (Tierney, 2014).

En algunas partes de los Estados Unidos y en otros países desarrollados se observó un resurgimiento de la TB entre 1985 y 1992, que se asoció con varios factores, como la coinfección por HIV, el aumento de las personas que viven en la calle, el deterioro de la infraestructura de salud pública y el surgimiento de TB multirresistente a fármacos. Si bien en los Estados Unidos estas cepas están sujetas a un control intenso eficaz a través de medidas a cargo de salud pública y las instituciones, el problema de la TB multirresistente, incluso con cepas superresistentes, parece aumentar en todo el mundo, alimentado por los recursos inadecuados, incluyendo los sistemas de diagnóstico y la administración del tratamiento (Tierney, 2014).

En la mayor parte del mundo, la tuberculosis resistente a los medicamentos no se puede diagnosticar rápidamente y tratar oportunamente con regímenes eficaces, incluido el manejo eficaz de los efectos adversos de los fármacos de segunda línea. Esta situación da lugar a la transmisión continua, las bajas tasas de curación, y el aumento de la resistencia. El tratamiento de la TB superresistente se asocia con resultados aún menos favorables; la tasa de mortalidad es muy elevada en los pacientes coinfectados con HIV, incluso cuando están bajo tratamiento con medicamentos antirretrovirales. El tratamiento eficaz y el manejo de los efectos adversos, el compromiso de la comunidad y el apoyo social han generado una tendencia epidemiológica más favorable para la tuberculosis resistente a fármacos en algunas regiones (por ejemplo: Perú, la región de Tomsk de Rusia). China e India están comenzando a implementar programas para la TB multirresistente en todo el país, y el futuro de esta enfermedad podría estar muy influenciado por el éxito o el fracaso de estos programas (Tierney, 2014). En Chile se diagnostican semanalmente

entre 40 y 70 casos de TB, lo que significa que el médico está constantemente enfrentado este cuadro (Miranda *et al.*, 2004).

Según González *et al.* (2010), al determinar las características clínico-epidemiológicas de la tuberculosis pulmonar en los pacientes diagnosticados en el hospital San Cristóbal Verapaz, Departamento Alta Verapaz, Guatemala, encontraron que los grupos etáreos más afectados fueron 16-25 años seguidos de 36-45 años; el sexo masculino con el mayor por ciento de casos; la tos con expectoración de más de 14 días seguida de la pérdida de peso fue la sintomatología predominante, no observándose sudoración nocturna ni astenia en los casos estudiados.

D. Fisiopatología

En un principio, el bacilo *M. tuberculosis* causa una infección primaria que no suele producir una enfermedad aguda. La mayoría (alrededor del 95%) de las infecciones primarias no produce síntomas y al finalizar ingresa en una fase latente. Un porcentaje variable de las infecciones latentes se reactiva con signos y síntomas de la enfermedad. La infección no suele transmitirse durante el estadio primario y no contagia en la fase latente (Tierney, 2014).

E. Infección primaria

La infección requiere la inhalación de partículas bastante pequeñas para que atraviesen las defensas respiratorias altas y se depositen en las regiones profundas de los pulmones, en general en los espacios aéreos subpleurales de los lóbulos medio o inferior. Las gotas más grandes tienden a alojarse en las vías aéreas más proximales y no producen infección. La enfermedad suele originarse en un solo núcleo de gotas, que transporta unos pocos microorganismos. Tal vez un solo microorganismo pueda ser suficiente para causar la infección en personas susceptibles, pero las personas menos susceptibles pueden requerir la exposición repetida para desarrollar la infección (Tierney, 2014).

Para iniciar la infección, los macrófagos alveolares deben ingerir a los bacilos *M. tuberculosis*. Los bacilos no destruidos por los macrófagos se replican dentro de ellos y, por último, matan a los macrófagos que los hospedan (con la cooperación de los linfocitos CD8); las células inflamatorias son atraídas al área, donde causan una neumonitis localizada que coalesce para formar los tubérculos característicos en el examen histológico. Durante las primeras semanas de la infección, algunos macrófagos infectados migran a los ganglios linfáticos regionales (p. ej., hiliar, mediastínico), donde acceden a la corriente sanguínea. Luego, los microorganismos se diseminan por vía hematológica hacia cualquier parte del cuerpo, en especial la porción apicoposterior de los pulmones, las epífisis de los huesos largos, los riñones, los cuerpos vertebrales y las meninges. La

diseminación hematogena es menos probable en pacientes con inmunidad parcial debida a la vacunación o a una infección natural anterior con *M. tuberculosis* o micobacterias ambientales. En el 95% de los casos, tras alrededor de tres semanas de crecimiento ilimitado, el sistema inmunitario inhibe la replicación bacilar, generalmente antes de que aparezcan signos o síntomas (Tierney, 2014).

F. Enfermedad activa

Las personas sanas que están infectadas por TB tienen un riesgo del 5 al 10% de desarrollar la enfermedad activa durante su vida, aunque el porcentaje varía de manera significativa según la edad y otros factores de riesgo. En el 50 al 80% de las personas con enfermedad activa, la TB se reactiva dentro de los primeros dos años, pero esta puede manifestarse también varias décadas más tarde. Cualquier órgano sembrado por la infección primaria puede alojar un foco de reactivación, aunque se identifican con mayor frecuencia en los vértices pulmonares, lo que puede deberse a las condiciones más favorables, como la tensión elevada de oxígeno. Los focos de Ghon y los ganglios linfáticos hiliares comprometidos tienen menos probabilidades de reactivarse (Tierney, 2014).

En algunos pacientes, la enfermedad activa se desarrolla cuando son reinfectados, en lugar de cuando se reactiva la enfermedad latente. Es más probable que la reinfección sea el mecanismo en áreas donde la tuberculosis es prevalente y los pacientes están expuestos a un gran inóculo de bacilos. La reactivación de la infección latente predomina en zonas de baja prevalencia. En un paciente dado, es difícil determinar si la enfermedad activa es resultado de la reinfección o la reactivación (Tierney, 2014).

La evolución de la enfermedad varía mucho en función de la virulencia del microorganismo y de las defensas del huésped. La evolución puede ser rápida en miembros de poblaciones aisladas (por ejemplo: los nativos americanos) quienes, a diferencia de muchos europeos y sus descendientes americanos, no han experimentado siglos de presión selectiva para desarrollar la inmunidad innata o natural a la enfermedad. En las poblaciones europea y estadounidense, la evolución es más silenciosa y lenta (Tierney, 2014).

A veces aparece un síndrome de dificultad respiratoria aguda, que parece deberse al desarrollo de hipersensibilidad contra los antígenos del bacilo tuberculoso y se produce tras una diseminación hematogena rápida o de la rotura de una gran cavidad con sangrado intrapulmonar (Tierney, 2014).

G. Signos y síntomas

En la TB pulmonar activa, incluso moderada o grave, los pacientes pueden no presentar síntomas, salvo “no sentirse bien”, con anorexia, cansancio y pérdida de peso, que aparecen gradualmente a lo largo de varias semanas, o pueden aparecer síntomas más específicos. La tos es muy frecuente. Al principio, la tos puede ser poco productiva con esputo amarillo o verde, en general al levantarse a la mañana, pero puede tornarse más productiva a medida que la enfermedad avanza. La hemoptisis solo aparece en presencia de TB cavitaria (debido al daño granulomatoso de los vasos, o a veces a la proliferación de hongos en una cavidad). Con frecuencia, aunque no siempre, los pacientes presentan fiebre. La sudoración nocturna profusa es un síntoma clásico, pero no es frecuente ni específica de TB. El paciente puede presentar disnea debido a la lesión del parénquima pulmonar, el desarrollo de un neumotórax espontáneo o de TB pleural con derrame (Tierney, 2014).

Cuando el paciente muestra coinfección con HIV, la presentación clínica suele ser atípica debido al compromiso de la hipersensibilidad retardada; los pacientes tienen más probabilidades de presentar síntomas de enfermedad extrapulmonar o generalizada. La TB extrapulmonar provoca diversas manifestaciones sistémicas y localizadas, según los órganos afectados (Tierney, 2014).

H. Diagnóstico

A continuación, se presentan tres factores que se presentan al momento de diagnosticar al paciente, según Tierney D (2015):

- a. Radiografía de tórax
- b. Tinción ácido alcohol resistente y cultivo
- c. Evaluación basada en ácidos nucleicos

La TB pulmonar suele sospecharse en una radiografía de tórax solicitada debido a la aparición de síntomas respiratorios (tos > 3 semanas de evolución, hemoptisis, dolor torácico, disnea), mal estado general de causa desconocida, fiebre de origen dudoso o IGRA realizado como prueba de cribado o durante la investigación de los contactos de un paciente. La sospecha de tuberculosis es mayor en los pacientes que tienen fiebre, tos de más de dos o tres semanas, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso o adenopatía, y en pacientes con posible exposición a la tuberculosis (por ejemplo, a través de miembros infectados de la familia, amigos u otros contactos; exposición institucional; viajes a zonas endémicas) (Tierney, 2014).

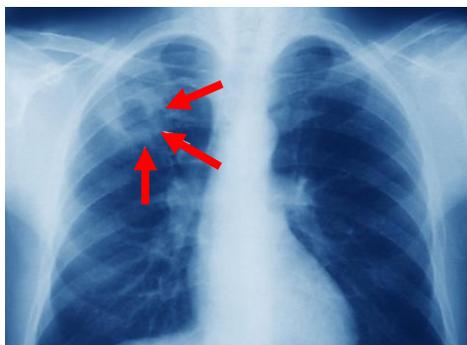


Figura No. 4. Lesión cavitaria en el lóbulo superior derecho en una radiografía de tórax de un paciente con tuberculosis

(Miranda et al., 2004)

La evaluación inicial se realiza con radiografía de tórax, así como del examen y cultivo de la muestra sospechosa de TB. Si el diagnóstico de TB activa todavía no está claro después de la obtención de imágenes, las pruebas basadas en ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede utilizarse como técnica de laboratorio. Esta técnica permitirá amplificar pequeños fragmentos de ADN para identificar gérmenes microscópicos que causan enfermedades, como el *Mycobacterium tuberculosis*, en este caso. Inicialmente, se prepara un cultivo para determinar si hay tuberculosis. A partir del cultivo positivo, se procede a realizar un análisis de sensibilidad de la cepa aislada. El cultivo puede ser líquido (utilizando el equipo MGIT) o sólido (siembra en cultivo Löwenstein-Jensen) (Tierney, 2014).

El medio de Löwenstein-Jensen es un medio de cultivo que se emplea en microbiología para hacer posible el crecimiento de micobacterias, sobre *todo Mycobacterium tuberculosis*. Los nutrientes que proporciona este medio facilitan el crecimiento de las micobacterias. Entre su composición destaca el sulfato y citrato de magnesio, asparragina como fuente de nitrógeno, entre otros. Una vez sembrada la muestra, se debe incubar a una temperatura de 37 grados centígrados. Es preciso esperar entre uno y tres meses, ya que las micobacterias son de crecimiento lento. Cuando el resultado es positivo, se forman colonias de bacilos de aspecto rugoso y color amarillento que recuerdan por su aspecto a la miga de pan.

Una vez que se diagnostica la tuberculosis, los pacientes deben hacerse una prueba para la infección por HIV, y en aquellos con factores de riesgo para hepatitis B o C deben rastrearse estos virus. Generalmente, se realizan pruebas para conocer los valores basales de la función hepática y renal (Tierney, 2014).

Las pruebas para determinar la susceptibilidad a los fármacos deben pedirse en las muestras iniciales de todos los pacientes para definir un régimen antituberculoso eficaz. Se realiza a partir de un cultivo positivo, en especial el MGIT, siendo el método que se utiliza en el Laboratorio Clínico del Hospital. Estas pruebas deben repetirse si los pacientes siguen produciendo esputo que dan cultivos positivos después de tres meses de tratamiento o si los cultivos indican positivo tras un período de cultivos negativos. Los resultados de las pruebas de susceptibilidad pueden tardar hasta ocho semanas si se emplean los métodos bacteriológicos convencionales, pero varias pruebas moleculares nuevas pueden identificar resistencia a rifampicina, o bien, a rifampicina e isoniacida en una muestra de esputo en pocas horas (Tierney, 2014).

En resumen, este nuevo equipo es una prueba de amplificación de ácido nucleico basada en cartuchos para el diagnóstico rápido simultáneo de tuberculosis y la prueba rápida de sensibilidad a antibióticos; se usa exclusivamente para detectar rifampicina (RR) y por la prontitud de la detección y obtención de resultados, se ha preferido solicitar por los médicos (BD, 2019).

El sistema de detección de micobacterias automatizadas BD BACTEC MGIT es utilizado para pruebas de crecimiento, detección y susceptibilidad de micobacterias de alto volumen y está diseñado para satisfacer las necesidades de los laboratorios de volumen medio y alto. Este sistema automatizado de detección de micobacterias es una solución totalmente automatizada para el cultivo de micobacterias líquidas (excepto sangre y orina) y las pruebas de susceptibilidad. La idea es utilizar los medios y sensores patentados, que aprovechan de manera eficiente la tecnología fluorométrica avanzada para facilitar la detección altamente precisa del consumo de oxígeno sin objetos cortopunzantes. El sistema realiza continuamente un control de calidad automatizado para garantizar un funcionamiento preciso y confiable (BD, 2019).



Figura No. 5. Equipo BD BACTEC MGIT 960

(BD, 2019)

El sistema incluye un medio de cultivo líquido (tubo indicador de crecimiento de micobacterias BBL MGIT), un suplemento de crecimiento y una mezcla de antibióticos (BBL MGIT PANTA). El suplemento de crecimiento BACTEC MGIT proporciona sustancias esenciales para el crecimiento de las micobacterias. BBL MGIT PANTA contiene una mezcla de agentes antimicrobianos utilizados para suprimir el crecimiento de bacterias contaminantes (BD, 2019).

Un compuesto fluorescente está incrustado en silicona en la parte inferior de cada uno de los tubos de caldo MGIT. Este compuesto es sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el caldo. Inicialmente, la gran cantidad de oxígeno disuelto apaga las emisiones del compuesto y se puede detectar poca fluorescencia. Más tarde, los microorganismos que respiran activamente consumen el oxígeno y permiten que se detecte la fluorescencia (BD, 2019).

Los antituberculosos utilizados son: estreptomina, rifampicina, etambutol e isoniacida. Una vez reconstituidos, se añaden 0,1 mL de cada antituberculoso a los viales con el medio de Middlebrook 7H12, a continuación, se le añade el inóculo con la cepa a probar, a partir de un cultivo en medio de Löwenstein-Jensen. Los viales se incuban a 37°C leyéndose diariamente hasta alcanzar el índice de crecimiento necesario para su interpretación (Gutiérrez-Aroca *et al.*, 2013).

I. Pronóstico

En los pacientes inmunocompetentes con TB pulmonar susceptible a todos los fármacos, incluso con la enfermedad grave con cavidades grandes, la terapia adecuada suele ser curativa si

se instituye y se completa. No obstante, la TB causa la muerte o contribuye a esta en alrededor del 10% de los casos, con frecuencia en individuos debilitados debido a otras razones. La TB generalizada y la meningitis tuberculosa pueden ser fatales en hasta el 25% de los pacientes, aunque se instituya el tratamiento óptimo (Tierney, 2014).

La TB es mucho más agresiva en pacientes inmunocomprometidos y, si no se trata apropiada y agresivamente, puede causar la muerte en tan solo 2 meses desde la presentación inicial del paciente, especialmente con cepas multirresistentes. Sin embargo, con la terapia antirretroviral eficaz (y el tratamiento antituberculoso apropiado), el pronóstico de los pacientes inmunodeficientes, incluso con TB multirresistente, puede ser semejante al de los inmunocompetentes. Pueden esperarse pronósticos más desfavorables en pacientes con TB superresistentes, porque hay muy pocos fármacos eficaces (Tierney, 2014).

J. Tratamiento antimicrobianos para el tratamiento de tuberculosis

La mayoría de los pacientes con TB no complicada y todos aquellos con enfermedades que complican a la TB (por ejemplo: sida, hepatitis, diabetes), reacciones adversas a fármacos o resistencia a fármacos deben derivarse a un especialista en TB. La mayoría de los pacientes con TB pueden ser tratados como pacientes ambulatorios, con instrucciones sobre cómo prevenir la transmisión que incluyan (Tierney, 2014):

1. Permanecer en el hogar
2. Evitar visitantes (excepto los miembros de la familia ya expuestos)
3. Cubrirse la boca al toser con un pañuelo de papel o el codo

La indicación del uso de máscaras de cirujano en los pacientes tuberculosos es estigmatizante y no se recomienda en general a los individuos que cooperan. Las precauciones son necesarias hasta que el tratamiento farmacológico haya logrado que el paciente sea suficientemente no contagioso. Para los pacientes con TB con sensibilidad probada a los medicamentos o con TB multirresistente, las precauciones se mantienen hasta que se observe una respuesta clínica a la terapia (generalmente entre una y dos semanas). Sin embargo, para la TB superresistente, la respuesta al tratamiento puede ser más lenta y las consecuencias de la transmisión aún mayores, por lo cual se necesita una respuesta más convincente a la terapia (por ejemplo: una conversión de la baciloscopia o del cultivo) para interrumpir las medidas de precaución.

Las micobacterias se caracterizan por su capacidad para desarrollar resistencia a los tratamientos. Se requieren combinaciones de dos o más fármacos para superar y prevenir la aparición de resistencia durante el tratamiento. La respuesta de las infecciones por micobacterias a los fármacos es lenta y el tratamiento debe administrarse durante meses a años, dependiendo de qué fármacos se usen (Katzung, 2013).

Podría decirse que las micobacterias presentan resistencia intrínseca a casi todos los antibióticos, puesto que proliferan lentamente en comparación con otras bacterias. Los antibióticos que son más activos contra bacterias de crecimiento rápido son relativamente ineficaces. La pared celular de las micobacterias es rica en lípidos e impermeable a muchos fármacos, además, son microorganismos patógenos intracelulares y en ocasiones residen dentro de los macrófagos por lo que son inaccesibles a los fármacos que penetran mal en este tipo de células (Katzung, 2013).

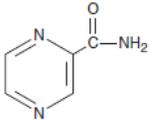
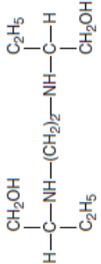
La isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina son fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. La isoniacida y rifampicina son los dos más activos. Una combinación de isoniacida y rifampicina administrada por 9 meses cura el 98% de los casos de tuberculosis causados por cepas susceptibles. La adición de pirazinamida a la combinación de isoniacida - rifampicina por los primeros dos meses, permite disminuir la duración total del tratamiento a seis meses sin pérdida de eficacia. En Estados Unidos la prevalencia de resistencia a la isoniacida en micobacterias aisladas en la clínica es del 10%, mientras que la prevalencia de resistencia de isoniacida y fampicina es del 3% (Katzung, 2013).

En el Cuadro No. 1 a continuación, se muestran los datos más importantes de cada uno de los medicamentos utilizados como antimicrobianos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. Entre ellos se encuentran: el mecanismo de acción, es decir, cómo actúa la molécula en el organismo; los efectos del medicamento en el cuerpo; algunas aplicaciones clínicas generales; la farmacocinética (que se refiere a la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción del principio activo en el cuerpo), la toxicidad que causa en el organismo, la preparación que se encuentra a la venta; la dosis que un adulto usualmente puede consumir, considerando que su sistema renal se encuentra normal.

Cuadro No. 1. Medicamentos antimicrobianos de primera línea para el tratamiento de tuberculosis

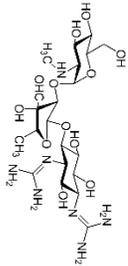
Subclase	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética	Toxicidad	Preparaciones	Dosis adulto
Isoniacida (INH)	Inhíbe la síntesis de ácidos micólicos, componentes esenciales de las paredes celulares de las micobacterias	Actividad bactericida contra cepas susceptibles de <i>M. tuberculosis</i>	Tratamiento de la infección latente. Menos activa contra otras micobacterias	Oral, IV • depuración hepática (semivida 1 h) • disminuye las concentraciones de fenitoína	hepática, neuropatía periférica (administrar piridoxina para prevención)	Oral: comprimidos de 100, 300 mg; jarabe, 50 mg/5 ml Parenteral: 100 mg/ml para inyección	300 mg/día
Rifampicina (RIF)	Inhíbe a la polimerasa de ARN dependiente de ADN y así obstaculiza la producción de RNA	Actividad bacteriana contra cepas susceptibles y micobacterias. Ocurre resistencia con rapidez cuando se utiliza como fármaco único en el tratamiento de una infección activa	Infecciones por micobacterias atípicas. Erradicación de la colonización por meningococos, infección por estafilococos	Oral, IV • eliminación hepática (semivida 3.5 h) • potente inductor del citocromo P450 • da color anaranjado a los líquidos corporales	exantema, nefritis, trombocitopenia, colestasis, síndrome seudogripal con dosis intermitentes	Oral: cápsulas de 150, 300 mg Parenteral: polvo de 600 mg para inyección IV	600 mg/día

(Katzung, 2013)

Subclase	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética	Toxicidad	Preparaciones	Dosis adulto
Pirazinamida (PZA) 	La pirazinamida se convierte en el ácido pirazinoico activo, bajo las condiciones de los lisosomas de macrófagos	Actividad bacteriostática, contra cepas susceptibles de <i>M. tuberculosis</i> . Puede ser bactericida contra microorganismos en división activa	Medicamento "esterilizante" usado durante los primeros dos meses de tratamiento. Permite acortar la duración total del tratamiento a 6 meses	Oral • eliminación hepática (vida media de 9 h) pero los metabolitos se eliminan por vía renal, de modo que se usan 3 dosis por semana si la depuración de creatinina es <30 ml/min	hepática, hiperuricemia	Oral: comprimidos de 500 mg	25 mg/kg/día
Etambutol (EMB) 	Inhibe las arabinosil transferasas micobacterianas que participan en la reacción de polimerización del arabinoglucano. Un componente esencial de la pared celular micobacteriana	Actividad bacteriostática contra micobacterias susceptibles	Administrado en la combinación de cuatro fármacos de inicio para la tuberculosis hasta que se conozca la sensibilidad a los fármacos, y para las infecciones por micobacterias atípicas	Oral • depuración mixta (semivida 4 h) • la dosis debe disminuirse en insuficiencia renal	neuritis retrobulbar	Oral: comprimidos de 100, 400 mg	15 a 25 mg/kg/día

(Katzung, 2013)

Subclase	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética	Toxicidad	Preparaciones	Dosis adulto
Estreptomicina	Previene la síntesis bacteriana de proteínas por unión a la fracción S12 ribosómica	Actividad bactericida contra micobacterias susceptibles	Se usa en la tuberculosis cuando se requiere o es deseable un fármaco inyectable, y en el tratamiento para cepas resistentes al fármaco	IM, IV • eliminación renal (semivida, 2.5 horas) • se administra diariamente al principio; posteriormente 2 por semana	Efectos secundarios: nefrotóxico, ototóxico	Parenteral: 1 g liofilizado para inyección IM	15 mg/kg/día



(Katzung, 2013)

1. Isoniacida

Es el fármaco más activo para el tratamiento de la tuberculosis causada por cepas susceptibles. La isoniacida penetra en los tejidos (incluso en el líquido cefalorraquídeo, LCR) en forma adecuada y es muy eficaz como bactericida; inhibe casi todos los bacilos de la tuberculosis en concentraciones de 0.2 microgramos/mililitro ($\mu\text{g}/\text{mL}$) y es el menos eficaz contra micobacterias atípicas. La isoniacida penetra a los macrófagos y tiene una actividad contra microorganismos extracelulares e intracelulares (Katzung, 2013).

Adicionalmente, inhibe la síntesis de los ácidos micólicos, componentes esenciales de las paredes celulares de las micobacterias. Se absorbe con facilidad en el tubo digestivo, una dosis de 30 mg vía oral y permite alcanzar concentraciones plasmáticas de entre 3 a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en aproximadamente dos horas. Los metabolitos de isoniacida, junto con una pequeña cantidad del fármaco sin cambios, se excretan sobre todo en la orina (Katzung, 2013).

También está indicada para el tratamiento de la tuberculosis latente. Entre sus reacciones se observan exantemas y fiebre, se han informado casos de lupus eritematosos sistémico también. Se conocen casos por hepatitis inducida por isoniacida (Katzung, 2013).

2. Rifampicina

La rifampicina es un derivado semisintético de la rifamicina, producto del antibiótico de *Streptomyces mediterranei*, activo in vitro contra cocos gram-positivos y gram-negativos, bacterias intestinales, clamidias, entre otros. La rifampicina se une a la subunidad beta de la polimerasa del ARN dependiente del ADN bacteriano, y, por tanto, inhibe la síntesis del ARN. La polimerasa del ARN humano no se une a la rifampicina. Es bien absorbida después de su administración oral y se excreta sobre todo a través del hígado y la bilis (Katzung, 2013).

La rifampicina se absorbe en forma adecuada, penetra bien en las células y el líquido cefalorraquídeo (LCR) y actúa rápidamente. También elimina los microorganismos en estado de latencia dentro de los macrófagos o de las lesiones caseosas, que son los responsables de las recidivas tardías. Por lo tanto, la RIF debe indicarse durante todo el tratamiento (Tierney, 2014).

Este antimicrobiano, por lo general, se debe administrar con isoniacida u otros fármacos. La rifampicina confiere una coloración naranja a la orina que es inocua. Entre sus efectos adversos se encuentran la nefritis, trombocitopenia, eritemas. Las rifampicinas incrementan la eliminación de fármacos como la metadona, anticoagulantes, inhibidores de la proteasa, entre otros (Katzung, 2013).

3. Etambutol

Es un compuesto sintético hidrosoluble, termoestable, dextroisómero. Las cepas susceptibles de *Mycobacterium tuberculosis* se inhiben *in vitro* con el etambutol. La resistencia a dicho medicamento surge rápido cuando se utiliza solo (Katzung, 2013).

Es el fármaco de primera elección mejor tolerado. Su principal toxicidad es la neuritis óptica, frecuente en dosis más elevadas (p. ej. 25 mg/kg) y en pacientes con compromiso de la función renal. En caso de que se desarrolle neuritis óptica, el EMB se reemplaza por otro medicamento. Este fármaco puede administrarse con seguridad durante el embarazo. La resistencia al EMB es menos frecuente que aquella a otros fármacos de primera elección (Tierney, 2014).

4. Pirazinamida

La pirazinamida está relacionada con la nicotinamida. Esta inhibe al bacilo tuberculoso a una concentración aproximada de 20 µg/mL. Es captado por los macrófagos y ejerce su actividad contra las micobacterias que residen en el ambiente ácido de los lisosomas. La pirazinamida se convierte en ácido pirazinoico. Se desconoce su destinatario farmacológico específico, pero se sabe que el ácido pirazinoico altera el metabolismo de la membrana celular micobacteriana y sus funciones de transporte. Cuando se administra durante el tratamiento intensivo inicial de dos meses de duración, acorta la duración de la terapia a seis meses y previene el desarrollo de resistencia a la rifampicina. Este es el antibiótico más utilizado en el tratamiento de tuberculosis en pacientes en estado de gestación (Tierney, 2014).

5. Estreptomina

La estreptomina es un fármaco de segunda elección y alguna vez fue el aminoglucósido empleado con mayor frecuencia. Es muy eficaz y actúa como bactericida inhibe a casi todos los bacilos de tuberculosis *in vitro*. Las micobacterias que no causan tuberculosis son resistentes al mismo ya que penetra poco en las células. Cuando se necesita un antibiótico inyectable en el tratamiento de infecciones resistentes a otros fármacos, se utiliza el sulfato de estreptomina, a pesar de ser ototóxica y nefrotóxica.

En el Cuadro No. 2 a continuación se muestra la duración en meses del tratamiento que se sugiere para la tuberculosis. Aparecen cinco combinaciones, y el médico las elige según la necesidad de cada paciente.

Cuadro No. 2. Duración recomendada del tratamiento de la tuberculosis (sensible)

Esquema (en orden de preferencia aproximado)	Duración (meses)
Isoniacida, rifampicina, pirazinamida	6
Isoniacida, rifampicina	9
Rifampicina, etambutol, pirazinamida	6
Rifampicina, etambutol	12
Isoniacida, etambutol	18
Todos los demás	≥24

(Katzung, 2013)

J. Resistencia antimicrobiana

Existen diversos factores asociados a la compra de antibióticos sin receta médica. Entre las personas que más inciden en esta práctica están los individuos de mediana edad (40-59 años), de bajo nivel educativo, generalmente de sexo masculino y bajo nivel de ingresos. Otra de las principales razones para recurrir a la automedicación con antibióticos es la falta de recursos para acceder a servicios de salud, la falta de regulación en la adquisición de fármacos, el desconocimiento del fenómeno de resistencia antimicrobiana y otras consecuencias del mal uso de estas drogas. Entre los antibióticos que más se consumen sin receta están los betalactámicos, seguido por los macrólidos, las quinolonas y las tetraciclinas (Rojas-Adrianzén *et al.*, 2018).

La resistencia a los medicamentos se desarrolla a través de mutaciones genéticas espontáneas. El tratamiento incompleto, errático o con un solo fármaco selecciona a estos microorganismos resistentes. Una vez que una cepa resistente a un fármaco se desarrolla y prolifera, puede adquirir resistencia a otros fármacos a través del mismo proceso. De esta forma, el microorganismo puede llegar a ser resistentes a múltiples antibióticos en varios pasos (Rojas-Adrianzén *et al.*, 2018).

La TB multirresistente a fármacos es resistente a INH y RIF, con o sin resistencia a otros fármacos. Se informaron varios brotes de TB multirresistente y su incidencia global está en aumento. La OMS estima que ocurrieron 480,000 nuevos casos en el mundo en 2015. En ciertas partes del mundo, donde la evaluación de la resistencia es inadecuada o no está disponible, muchos pacientes que no responden a la terapia de primera elección pueden tener TB

multirresistente no reconocida. La resistencia a múltiples fármacos afecta en forma negativa el control de la TB, dado que los tratamientos alternativos son más prolongados y utilizan fármacos de segunda elección menos eficaces, más tóxicos y más costosos (Rojas-Adrianzén *et al.*, 2018).

Las cepas multi-resistentes a drogas son MDR-TB (multi-drug resistant TB, de sus siglas en inglés) y XDR (extreme drug resistant TB, de sus siglas en inglés), lo cual significa que son resistentes ya sea a una fluoroquinolona o un fármaco inyectable, pero no a ambos. Igualmente, extiende el perfil de resistencia de la TB multirresistente para incluir a las fluoroquinolonas y al menos a un fármaco de administración parenteral (por ejemplo: estreptomina, amikacina, kanamicina, capreomicina). Esta resistencia adicional tiene consecuencias terapéuticas nefastas. Aunque algunos pacientes con TB superresistente pueden curarse, la tasa de mortalidad es más alta y el resultado depende del número de fármacos restantes, así como de la magnitud de la destrucción pulmonar causada por el bacilo. La cirugía para extirpar áreas localizadas de tejido pulmonar necrótico es importante en el tratamiento de casos avanzados de TB multi o superresistente, pero no está ampliamente disponible en las zonas con alta prevalencia de resistencia (Tierney, 2014).

Las cepas resistentes pueden transmitirse de persona a persona. Una persona que está infectada con una cepa resistente a los medicamentos que le transmitió otra persona se dice que tiene resistencia primaria. Un poco más de la mitad de todos los casos de TB resistente no ha sido tratado antes, probablemente debido a la transmisión de (o a menudo la reinfección con) cepas multirresistentes o superresistentes. La transmisión ilimitada de cepas resistentes a fármacos en ámbitos donde conviven muchos individuos, como hospitales, clínicas, prisiones, asilos y campamentos de refugiados, representa una barrera importante contra el control mundial de la resistencia farmacológica (Tierney, 2014).

Existen varios fármacos antituberculosos nuevos que pueden ser activos contra las cepas resistentes y se encuentran en fase preclínica o clínica de investigación, pero no estarán disponibles hasta dentro de varios años. Asimismo, salvo que se refuercen los programas terapéuticos (por ejemplo: mediante la supervisión estricta de cada dosis y el mejor acceso a los cultivos y las pruebas de susceptibilidad), lo más probable es que surja resistencia progresiva a los fármacos nuevos (Tierney, 2014).

El tratamiento exitoso de la TB resistente depende del uso de múltiples fármacos activos simultáneamente, de manera que cualquier resistencia a un medicamento es contrarrestada por los efectos de un segundo, tercero o cuarto fármaco. Además, todas las drogas del régimen deben tomarse escrupulosamente durante un período prolongado. Cualquier falla en la adherencia puede conducir a la aparición de otra resistencia y/o al fracaso del tratamiento (Tierney, 2014).

Los nuevos medicamentos antituberculosos bedaquilina, delamanid y sutezolid son activos frente a cepas resistentes, y pueden ayudar a controlar la epidemia de la TB resistente. Sin embargo, el éxito seguirá dependiendo de los fuertes esfuerzos mundiales para diagnosticar la tuberculosis en forma temprana, dar a los pacientes el tratamiento adecuado, y supervisar el cumplimiento de cada dosis (DOT) (Tierney, 2014).

A continuación, se muestra un cuadro donde el médico podrá determinar cuál es el medicamento a utilizar para el tratamiento del paciente con MDR-TB. Se deberán escoger a menos dos medicamentos por grupo A, B o C.

Figura No. 6. Guía de grupos y medicamentos a utilizar para tuberculosis resistente

Medicine	Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success			
	Number treated	Adjusted odds ratio (95% confidence limits)	Number treated	Adjusted odds ratio (95% confidence limits)		
A	Levofloxacin OR moxifloxacin	3 143	0.3 (0.1–0.5)	3 551	0.2 (0.1–0.3)	
	Bedaquiline	1 391	0.3 (0.2–0.4)	1 480	0.2 (0.2–0.3)	
	Linezolid	1 216	0.3 (0.2–0.5)	1 286	0.3 (0.2–0.3)	
B	Clofazimine	991	0.3 (0.2–0.5)	1 096	0.4 (0.3–0.6)	
	Cycloserine OR terizidone	5 483	0.6 (0.4–0.9)	6 160	0.6 (0.5–0.8)	
C	Ethambutol	1 163	0.4 (0.1–1.0)	1 245	0.5 (0.1–1.7)	
	Delamanid	289	1.1 (0.4–2.8)*	290	1.2 (0.5–3.0)*	
	Pyrazinamide	1 248	2.7 (0.7–10.9)	1 272	1.2 (0.1–15.7)	
	Imipenem–cilastatin OR meropenem	206	0.4 (0.2–0.7)	204	0.2 (0.1–0.5)	
	Amikacin	635	0.3 (0.1–0.8)	727	0.7 (0.4–1.2)	
	Streptomycin	226	0.5 (0.1–2.1)	238	0.1 (0.0–0.4)	
	Ethionamide OR prothionamide	2 582	1.6 (0.5–5.5)	2 750	2.0 (0.8–5.3)	
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	1 564	3.1 (1.1–8.9)	1 609	1.0 (0.6–1.6)	
	Other medicines	Kanamycin	2 946	1.9 (1.0–3.4)	3 269	1.1 (0.5–2.1)
		Capreomycin	777	2.0 (1.1–3.5)	826	1.4 (0.7–2.8)
Amoxicillin–clavulanic acid		492	1.7 (1.0–3.0)	534	2.2 (1.3–3.6)	

(OMS, 2019)

K. Hospitalización

Las principales indicaciones de internación son las siguientes:

- Enfermedad grave concomitante
- Necesidad de procedimientos de diagnóstico
- Aspectos sociales (por ejemplo: personas sin vivienda)
- Necesidad de aislamiento respiratorio, como en congregaciones donde individuos aún no expuestos se encontrarían regularmente con el paciente (importante especialmente si no puede asegurarse un tratamiento eficaz) (Tierney, 2014).

En un principio, todos los pacientes internados deben mantenerse en aislamiento respiratorio, idealmente en una habitación con presión negativa donde se realicen entre seis y doce cambios de aire por hora. Toda persona que ingrese en el cuarto debe usar un respirador (no una máscara) adaptado apropiadamente y autorizado por el National Institute for Occupational Safety and Health (Instituto Nacional Estadounidense para la Seguridad y Salud Ocupacional) (N-95 o superior). Dado que el riesgo de exposición de otros pacientes internados es elevado, a pesar de que los pacientes que reciben un tratamiento eficaz dejan de ser contagiosos antes de que la baciloscopia se haga negativa, la suspensión del aislamiento respiratorio en general requiere tres muestras de esputo con resultados negativos durante 2 días, que incluya uno obtenido temprano a la mañana (Tierney, 2014).

L. Prevención y vacunación

Deben cumplirse las medidas preventivas generales (por ejemplo, permanecer en el domicilio, evitar los visitantes, cubrirse la boca al toser con un pañuelo de papel o la mano (Tierney, 2014).

La vacuna BCG, fabricada a partir de una cepa atenuada de *M. bovis*, se administra a > 80% de los niños del mundo, sobre todo en países con prevalencia elevada de la enfermedad. La eficacia promedio global solo alcanzaría el 50%. La BCG claramente reduce la incidencia de TB extratorácica en los niños, en especial de meningitis, y puede prevenir la infección por TB. Por lo tanto, se considera que vale la pena administrarla en regiones con alta prevalencia. La inmunización con BCG tiene pocas indicaciones en los Estados Unidos, salvo ante la exposición inevitable de un niño a un paciente con TB contagiosa que no puede recibir tratamiento eficaz (por TB pre-superresistente o superresistente a fármacos) y puede ser necesaria la vacunación de los trabajadores sanitarios no infectados expuestos regularmente a TB multi o superresistente (Tierney, 2014).

Si bien la vacuna BCG suele positivizar la PCT, la reacción suele ser de menor magnitud que la respuesta observada con la infección tuberculosa natural y suele desaparecer con mayor rapidez. La reacción de la PCT inducida por BCG rara vez es > 15 mm, y 15 años después de la aplicación de la vacuna raramente es > 10 mm. Los CDC recomiendan atribuir todas las reacciones de la PCT en niños vacunados con BCG a una infección tuberculosa (con la administración del tratamiento apropiado), porque la infección latente no tratada puede provocar complicaciones graves. Los resultados de IGRA no están influenciados por la vacunación con BCG, e idealmente deben utilizarse en pacientes que han recibido la vacuna para asegurar que la respuesta a PCT se debe a la infección por *M. tuberculosis* (Tierney, 2014).

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Objetivos generales

- a. Establecer el perfil de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los antimicrobianos en las cepas aisladas de la población del de un hospital de Guatemala durante el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.
- b. Generar información científica respecto al comportamiento de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en Guatemala.

2. Objetivos específicos

- a. Evaluar la variación del perfil de resistencia durante el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.
- b. Establecer el perfil de resistencia del hospital con el reportado en Guatemala en el mismo periodo de enero 2014 a diciembre 2018.
- c. Determinar cuál es el antibiótico que presenta más resistencia entre los que se analizan en el hospital (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol).

B. Hipótesis

- Hipótesis nula (H₀): El perfil de resistencia del complejo *Mycobacterium tuberculosis* ha permanecido igual en los últimos cinco años (2014 a 2018) en las cepas aisladas de la población del hospital bajo estudio.
- Hipótesis alternativa (H_a): El perfil de resistencia del complejo *Mycobacterium tuberculosis* no ha permanecido igual en los últimos cinco años (2014 a 2018) en las cepas aisladas de la población del hospital bajo estudio.

C. Variables

- Variable principal: tiempo (años)
- Variable secundaria: tipo antibiótico (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol)

D. Población y muestra

1. Población

Pacientes de un hospital de Guatemala cuyo resultado haya sido positivo en el cultivo para *Mycobacterium tuberculosis*, comprendidos de enero 2014 a diciembre 2018.

2. Muestra

Cultivos positivos con sensibilidad para *Mycobacterium tuberculosis* comprendidos de enero 2014 a diciembre 2018.

3. Procedimiento

- a. Revisión documental: recopilar información de *Mycobacterium tuberculosis* y datos de estudios anteriores para tener una mejor amplitud del tema.
- b. Acercamiento a expertos en el tema: En este periodo se le solicita apoyo y orientación al personal experto, adicional a la asesora para definir y plantear el problema.
- c. Fase de investigación: En este periodo se pretende recabar toda la información de diferentes fuentes, libros, artículos científicos, trabajos de investigación, ministerios y entidades internacionales, con el fin de esclarecer la problemática de la tuberculosis a nivel internacional y nacional, así como la problemática de la resistencia a la terapia antibiótica y sus repercusiones en los pacientes y en la población en general.
- d. Fase de elaboración: En esta fase, se pretende elaborar el protocolo, así como el planteamiento del problema, los objetivos, y los recursos necesarios para dicha investigación.
- e. Fase de revisión y aprobación: Fase en la que el Asesor y Director del departamento revisan y aprueban el protocolo, para proceder con la recolección de datos.
- f. Fase de recolección de datos: Esta fase se realiza en un Hospital de Guatemala, solicitando los resultados de sensibilidad antibiótica de los cultivos *Mycobacterium tuberculosis* entre enero 2014 y diciembre 2018, específicamente en el Laboratorio Clínico.
- g. Fase de tabulación de datos: Se tabularán los resultados en un cuadro Excel y posteriormente se interpretarán con el software Análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT 3.1 de la OMS (2006).
- h. Fase de redacción final: En esta fase se elaboran los resultados, discusión, conclusiones, recomendaciones y resumen de la investigación.
- i. Fase de presentación: Se realiza la presentación final de la investigación al personal profesional de la Universidad del Valle de Guatemala.

E. Diseño de investigación

Este estudio pretende ser una investigación, descriptiva, retrospectiva y transversal, puesto que analizan datos de variables recopilados en un periodo de tiempo sobre una población y muestra.

F. Análisis estadístico

Esta investigación utilizó el chi cuadrado, análisis de frecuencias simples y porcentajes del paquete estadístico de Excel para la obtención de los resultados, así como el software Análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT 3.1 de la OMS (2006) para la interpretación de resultados.

Aunque existe una amplia variedad de estadísticas para contrastar la hipótesis de independencia entre variables categóricas, para identificar relaciones de dependencia entre variables cualitativas se utiliza, principalmente, chi cuadrado, cuyo cálculo permite afirmar con un valor de confianza (en este caso será del 95%) si los niveles de las variables cualitativas influyen en los niveles de la otra variable nominal analizada (Pantoja-Rojas, 2012). A continuación, se muestra la fórmula:

Fórmula No. 1: Prueba de chi-cuadrado

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(A_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Donde

A_{ij} = frecuencia real en la i -ésima fila, j -ésima columna

E_{ij} = frecuencia esperada en la i -ésima fila, j -ésima columna

r = número de filas

c = número de columnas

La prueba se aplica a una sola variable categórica de dos o más poblaciones diferentes. Se utiliza para determinar si los recuentos de frecuencia se distribuyen de manera idéntica en diferentes poblaciones.

El procedimiento de prueba descrito en esta lección es apropiado cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- Para cada población, el método de muestreo es un muestreo aleatorio simple
- La variable en estudio es categórica
- Si los datos de muestra se muestran en una tabla de contingencia (año contra antimicrobiano), el recuento de frecuencia esperado para cada celda de la tabla es al menos 5.

En epidemiología es primordial la medición, por ello es necesario un conocimiento detallado de las diferentes medidas que se estiman en esta disciplina, porque de esto depende la interpretación de la información y, lo más importante, las decisiones que se tomen en la atención de los pacientes. Las medidas de asociación básicas dependen del estudio que se realice y las principales son la Razón de prevalencia y la Razón de momios de la prevalencia (Fajardo-Gutiérrez, 2017).

En los estudios epidemiológicos de diseño transversal las medidas de asociación clásicamente descritas son la razón de *odds* (*odds ratio*, OR) y la razón de prevalencias (*prevalence ratio*, PR). Estas dos medidas muestran el grado de asociación que existe entre una enfermedad o condición de interés y cierta exposición, pero difieren notablemente en su interpretación. La PR se define en términos de cuántas veces es más probable que los individuos expuestos presenten la enfermedad o condición respecto a aquellos individuos no expuestos (Fajardo-Gutiérrez, 2017).

V. MARCO OPERATIVO

A. Recolección y tratamiento de datos

En el presente estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, se recolectaron los datos de sensibilidad antibiótica de TB de cultivos positivos durante el período indicado en el laboratorio clínico del hospital de la Ciudad de Guatemala. Todo se tabuló en un cuadro en Excel, y, posteriormente, se analizaron las frecuencias simples y porcentajes en el paquete estadístico de Excel, así como con el software Análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT 3.1 de la OMS (2006). Finalmente, se procedió a comparar los perfiles de resistencia de TB anuales del hospital con el dato de América Latina.

B. Recursos

1. Recursos humanos

Autor: Tamara Eligoulashwily Gálvez

Asesora: Sara Ester Barillas Aragón, Licenciada en Química Bióloga – Colegiado activo número 5,573

Colaboradores: Carolina Arévalo, Doctora en Biología Molecular – Colegiado activo 914, profesionales Químicas Biólogas encargadas del área de microbiología en el laboratorio clínico, personal técnico de laboratorio.

2. Recursos materiales y equipo

1. Medios de cultivo líquido con indicador de fluorescencia
2. Panel de antibióticos SIRE, por sus siglas en inglés (Estreptomina, Isoniacida, Rifampicina, Etambutol)
3. Computadora con paquete estadístico de Excel y software Análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT 3.1 de la OMS (2006)
4. Recopilación de datos del sistema bioinformático del laboratorio del hospital

3. Lugar

Hospital de la Ciudad de Guatemala

VI. RESULTADOS

El Cuadro No. 3 muestra un resumen del conteo de los datos de resistencia y sensibilidad de cada medicamento por año, junto con sus respectivos porcentajes para mostrar la relación de forma más proporcional. El total de datos fue $N = 830$, que equivalen a la suma de todos los valores f (frecuencia) de la tabla, lo que indica que hubo 830 pruebas realizadas en el MGIT durante enero 2014 a diciembre 2018.

El valor p se muestra en la última columna, considerándose importante para determinar si el resultado fue estadísticamente significativo.

Cuadro No. 3. Frecuencia de sensibilidad microbiana de medicamentos antituberculosos por año

Antimicrobiano		2014		2015		2016		2017		2018		Valor p
		f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
Estreptomycin	Resistente	4	6.7%	1	2.2%	5	6.5%	1	5.6%	3	37.5%	0.014
	Sensible	54	90.0%	44	97.8%	72	93.5%	17	94.4%	5	62.5%	
Etambutol	Resistente	3	5.0%	2	4.4%	5	6.5%	1	5.6%	1	12.5%	0.936
	Sensible	57	95.0%	43	95.6%	72	93.5%	17	94.4%	7	87.5%	
Isoniacida	Resistente	5	8.3%	2	4.4%	9	11.7%	2	11.1%	2	25.0%	0.394
	Sensible	55	91.7%	43	95.6%	68	88.3%	16	88.9%	6	75.0%	
Rifampicina	Resistente	0	0.0%	1	2.2%	6	7.8%	1	5.6%	1	12.5%	0.018*
	Sensible	60	100.0%	44	97.8%	71	92.2%	17	94.4%	7	87.5%	

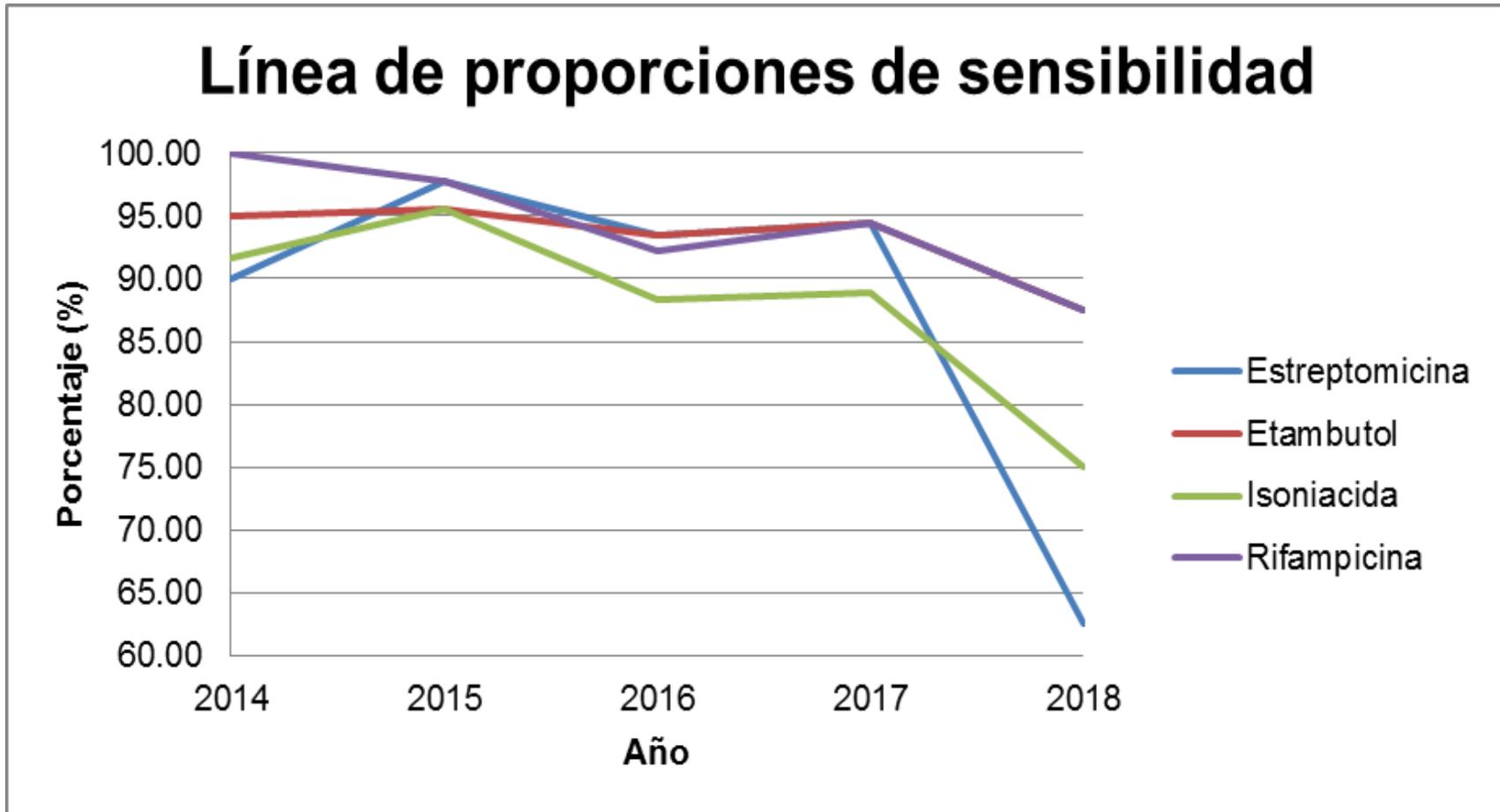
Donde f es la cantidad de veces (o frecuencia) de la sensibilidad microbiana de medicamentos antituberculosos por año que se encuentra en la cohorte de datos, y % es el porcentaje de ese dato de la población total de cohorte por año. El total de muestras del 2014 fue de 60, del 2015 fue de 45, las muestras del 2016 fueron de 77, del 2017 fue de 18 y las muestras del 2018 fueron de 8.

*Todos los valores p provienen de la prueba de homogeneidad entre niveles, excepto el de rifampicina cuyo dato del valor p se obtuvo de la prueba de tendencia lineal con el fin de mostrar un comportamiento acorde a los porcentajes.

En la Gráfica No. 1 a continuación, se muestra un comportamiento de los resultados obtenidos en el Cuadro No. 3 en cuanto a los porcentajes. Esto tiene como fin mostrar visualmente las tendencias de las sensibilidades, de tal forma que se pueda comprender el comportamiento de cada antimicrobiano en el periodo de 2014 a 2018. La recta de tendencia lineal $y = -4.01x + 8172.1$ muestra una pendiente negativa, por lo que indica que los puntos, en general, tienden a caer; sin embargo, se observa un $R^2 = 0.6664$, lo que indica que hay muchos puntos dispersos de la regresión lineal.

Gráfica No. 1. Porcentajes de sensibilidad de cada antimicrobiano por año

Abajo se muestra un comportamiento de forma gráfica de cada antimicrobiano de este estudio. Los datos son los mostrados del Cuadro No. 3. La proporción se refiere a la división de los porcentajes de la resistencia o sensibilidad sobre el total de datos.



VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La recopilación de datos se indica en el Cuadro No. 3. Frecuencia de sensibilidad microbiana de medicamentos antituberculosos por año. Es importante conocer que la población total de casos en estos años fue de N = 830. Asimismo, es importante comprender que la sumatoria entre resistente y sensible de cada antimicrobiano debería ser igual.

En el año 2014, los cuatro medicamentos tenían un total de 60 casos entre resistente y sensible, excepto estreptomycin debido que se omitieron dos lecturas en los resultados por no tener un resultado final que indicara que fuera sensible o resistente. Se muestran una proporción con base a los 58 casos que sí fueron clasificados entre resistente y sensible.

En 2015 todos los antimicrobianos tienen un total de 45 casos, en 2016, todos los antimicrobianos muestran 77 casos, todos muestran tener 18 casos para el 2017 y, finalmente, hay 8 casos en el 2018 para todos los antimicrobianos.

Se observan menos casos analizados en 2017 debido a que a partir de 2016 se introdujo el equipo GeneXpert MTb/RIF^{MR} a Guatemala, por lo que ocasionó una reducción en la frecuencia de los análisis de cultivo en el MGIT (Programa de tuberculosis del Ministerio de Salud Pública, 2019).

En el Cuadro No. 4 Incidencia de TB DR en Guatemala (casos nuevos), se observan los datos que el Programa de tuberculosis del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social ha proporcionado y da a conocer a la comunidad. Se observa el mismo fenómeno que en el hospital en estudio: en 2015 ingresaron dos equipos nuevos a Guatemala (GenoType y GeneXpert), ocasionando un cambio grande en la detección de sensibilidades antimicrobianas a partir del 2016. El GenoType el equipo detecta resistencia a drogas de primera y segunda línea por aparte, siendo dos equipos diferentes, mientras que el GeneXpert detecta rifampicina exclusivamente. En Guatemala, antes solo se realizaban baciloscopías (prueba para detectar presencia de bacilos, para el método de Zehl-Neelsen en este caso), la cual solo demostraba la existencia o ausencia de bacilos, así como cultivos en medios sólidos (método de Löwenstein-Jensen), pero a partir del 2015 que se importaron nuevos equipos, se optimizó mucho la obtención de resultados puesto que los equipos GenoType y GeneXpert obtienen el resultado en un par de horas, mientras que el MGIT son varios días y el cultivo en sólido son más días aún. El equipo es uno de los beneficios con el que cuenta el hospital, dándole un mejor servicio tanto a los médicos como a los pacientes.

En el mismo cuadro se observa que hay más de tres mil casos por año, teniéndose 3,167 en 2014; 3,355 casos en 2015; 3,309 para 2016, 3,536 para 2017 y, finalmente, 3,309 para 2018.

Cada año se van presentando más casos nuevos de resistencia a tuberculosis debido a que hay más métodos diagnósticos para la tuberculosis de resistencia de drogas. Sin embargo, los porcentajes de proporción de cada año son diminutos debido a los pocos casos en los que se detecta resistencia. A pesar de eso, es alarmante el hecho que en 2017 se hayan encontrado 28 casos de resistencia a rifampicina y 39 casos de multidrogo resistencias (MDR). Este último engloba varios antimicrobianos, incluyendo etambutol e isoniacida.

En cuanto a la resistencia a la rifampicina, ocurre lo esperado en el hospital bajo estudio, pues se muestra que el a lo largo de los cinco años sí se tuvo un cambio significativo, teniéndose un valor de $p = 0.018$. Nuevamente esto es alarmante y coincide con los resultados de toda la población guatemalteca porque se observa un aumento en la resistencia de rifampicina. Estos pacientes se tomarán como pacientes MDR para su tratamiento, lo que significa que serán tratamientos con muchos antimicrobianos, tomando el cuadro del ABC publicado por la OMS como referencia, mostrada en la Figura No. 6 Guía de grupos y medicamentos a utilizar para tuberculosis resistente.

Siendo este un tipo de estudio transversal con cinco niveles de exposición, los cuales corresponden a los cinco años evaluados, y teniendo un nivel de confianza del 95%, se consideran los siguientes datos de cada uno de los cuatro medicamentos:

Con estreptomycin se observa que se el valor proporcional se mantuvo constante desde 2014 a 2017 en la razón de prevalencia (PR) (90%, 98% 94% y 94%, respectivamente), pero mostró un decaimiento de la sensibilidad en el 2018, con un 63%, lo que indica que en el último año se obtuvieron menos positivos de este antimicrobiano. Es importante mencionar que este antimicrobiano no es de primera línea, por lo que casi no se receta ni se utiliza tanto en Guatemala; sin embargo, sí se deben analizar puesto que el MGIT ya trae los reactivos automáticamente. Esto se puede mostrar en la sección de Anexos, inciso B Datos originales de EPIDAT. Estos datos comparan la variación del perfil de resistencia durante el periodo de enero 2014 a diciembre 2018, siendo uno de los objetivos específicos del estudio.

El valor de la razón de prevalencia (PR) en 2018 es de 3.75%. Esto quiere decir la resistencia aumentó 3.75%, o fue 2.75 veces mayor en 2018 con respecto al 2014. En el primer año la resistencia fue del 10%, mientras que el del 2018 de 3.75%, por lo que indica que hubo un cambio en la resistencia considerablemente. Esto quiere decir que la diferencia sí es significativa por la prueba de homogeneidad entre niveles.

El etambutol, al igual que la isoniacida, parecen ser los antimicrobianos más constantes en cuanto a la proporción de sensibilidades con respecto al total de casos reportados en el estudio. El

etambutol, sin embargo, es el que disminuyó menos en cuanto a la proporción de sensibilidad; esto demuestra que ambos son medicamentos muy estables en cuanto al comportamiento y que no hay resistencia antimicrobiana y es seguro para la comunidad seguir usándolos como tratamiento ya que su patrón de resistencia no se ha modificado, aun combinados, como se muestra en la tabla de resistentes de la Figura No. 6 Guía de grupos y medicamentos a utilizar para tuberculosis resistente.

No se observan diferencias significativas en la sensibilidad del etambutol durante el tiempo de evaluación $p = 0.936$, pero sí se observa un aumento desde el 4.76% del año 2014 al 11.1% de prevalencia, según los datos de razón de prevalencia mostrada en la sección de Anexos, inciso B. llamado Datos originales de EPIDAT. Esto quiere decir que no hay relevancia en el resultado, pues no hubo un cambio drástico como con estreptomycin, rifampicina e isoniacida.

La isoniacida tampoco muestra tener un cambio significativo en su sensibilidad, debido a que el valor el valor de $p = 0.394$. Esto quiere decir que entre el 2014 al 2018, el cambio no ha sido significativo, pues la resistencia es parecida a lo largo del estudio.

En el caso de la isoniacida, se observa en la razón de prevalencia que no hubo diferencia significativa por ser el valor $X^2 = 4.08$. Sin embargo, sí se observa un aumento de razón de prevalencia en el 2014 de 8.33% con aumento hasta del 25.0% para el 2018, pero manteniéndose u y constante en los años medios. El valor de PR indica que es 7.33 veces es más probable que los individuos expuestos presenten la enfermedad o condición respecto a aquellos individuos no expuestos, a comparación del 2018 que indica que hay mucha más probabilidad (24) que los individuos expuestos presenten la enfermedad a los que no están expuestos.

En cuanto a la rifampicina, se utilizó la prueba de tendencia lineal para obtener que el valor $p = 0.018$ para indicar que existió una diferencia significativa porque no se observa resistencia en el 2014 (prevalencia = 0.0%), pero se observa una tendencia de aumento en los siguientes años, hasta llegar al 12.5%. Este incremento ocasiona una alerta para la comunidad puesto que el medicamento está desarrollando resistencia contra el medicamento en el hospital de estudio, tal como se esperaba, ya que, según estudio del Programa de tuberculosis del Ministerio de Salud Pública, (2019) en el resto del país, como se muestra en el Cuadro No. 4 de incidencias de TB DR en Guatemala (casos nuevos). Así se esperaba, como lo indica la investigación de dos estudiantes para optar al grado de médicos, que indica lo siguiente: La Tb-MDR es principalmente secundaria vinculada con una forma incorrecta de tomar los medicamentos de primera línea; es mayor en hombres de 29 a 52 años residentes del suroccidente de la República de Guatemala, diabéticos con resistencia a rifampicina y/o isoniazida. La resistencia a rifampicina fue detectada con mayor frecuencia 180 (92.78%), seguida de isoniazida 177 (91.23%) (López y Rodríguez, 2016)

La frecuencia de resistencias a estreptomina y de rifampicina suponen un reto a los programas de salud públicas que atienden a pacientes con tuberculosis debido a que son antimicrobianos a los que se les debe poner más atención en este tema. En cuanto al a estreptomina no hay mucho de qué alarmarse debido a que su uso en Guatemala no es alto, pero la rifampicina es uno de los principales antimicrobianos utilizados para el tratamiento, y a partir de esta prueba se identifica si el paciente tendrá que consumir varios antimicrobianos o no en su tratamiento.

La resistencia a fármacos en tuberculosis no es un problema nuevo, pero la resistencia múltiple a los fármacos, provoca cada día más interés. Un estudio español (Gutiérrez-Aroca *et al.*, 2013) desarrolló el mismo estudio y con el mismo equipo y metodología, pero encontró que el antimicrobiano con mayor resistencia fue isoniazida (7,38%) seguida de rifampicina y estreptomina (3,85%), y etambutol (1,23%). Este comportamiento es similar a lo que se demostró en este estudio en cuanto a que la rifampicina y estreptomina que tuvieron cambios similares, y que el etambutol no muestra tener una alta resistencia, por lo que no demuestra ser un antimicrobiano preocupante. La isoniazida, sin embargo, es de mantenerlo bajo observación puesto que si en el estudio de Gutiérrez-Aroca apareció como el antimicrobiano con resistencia más alta y en el presente estudio como el tercero.

Cuadro No. 4. Incidencia de TB DR en Guatemala (casos nuevos)

Resistencia / Sensibilidad	2014		2015		2016*		2017		2018	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
MONO R - Isoniacida (INH)	No hubo casos	No aplica	No hubo casos	No aplica	15	0.005	27	0.008	34	0.010
Rifampicina (RR)	3	9.5E-4	3	0.001	28	0.009	45**	0.013	35	0.010
MDR	0	No aplica	27	0.008	39	0.012	30	0.009	22	0.007
Pre-XDR (floroquinolonas)	No hubo casos	No aplica	1	3E-4	4	0.001	2	0.001	2	0.001
Pre-XDR (inyectables de segunda línea)	No hubo casos	No aplica	2	0.001						
XDR	No hubo casos	No aplica	No hubo casos	No aplica	No hubo casos	No aplica	2	0.001	2	0.001
Sensibles	3,164		3,325		3,223		3,430		3,340	

(Programa de tuberculosis del Ministerio de Salud Pública, 2019)

*Ingresó el GenoType (otro equipo) a Guatemala para realizar pruebas moleculares; el equipo detecta resistencia a drogas de primera y segunda línea por aparte, siendo dos equipos diferentes. Antes solo se realizaban cultivos en Guatemala, pero a partir del 2015 ingresó el GeneXpert al país; por tanto, los datos cambian drásticamente 2016, principalmente con los casos RR.

**Rifampicina (RR) tiene más casos consecuencia al equipo GeneXpert

Estos son casos de tuberculosis bacteriológicamente confirmados (no clínicamente) en todas sus formas (TB pulmonar y extra-pulmonar, que se refiere a muestras tomadas del líquido cefalorraquídeo, orina, etcétera), o sea baciloscopía Zehl-Neelsen (ojímetro al esputo), cultivo en medio sólido Löwenstein-Jensen o prueba rápida GENE XPERT MTB/RIF (PCR).

VIII. CONCLUSIONES

- a. En la evaluación de la variación del perfil de resistencia, se determinan cambios significativos en el perfil de estreptomycin (p = 0.014) y rifampicina (p = 0.018) en el periodo de 2014 y 2018, lo cual indica que la resistencia ahora es alta para estos dos antimicrobianos.
- b. Se generó información científica respecto al comportamiento de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en Guatemala, como se pretendía, principalmente a lo largo de la introducción.
- c. La resistencia a rifampicina es alta para el caso de este hospital debido a que mostró ser el antimicrobiano que más se utiliza y con un mayor porcentaje de resistencia. Esos pacientes deberán considerarse automáticamente como pacientes MDR para realizarles una combinación de drogas para sus tratamientos terapéuticos.
- d. Los antimicrobianos que tuvieron un comportamiento similar en el mismo periodo de cinco años fueron el etambutol (p = 0.936) y la isoniacida (p = 0.394), en base a los valores estadísticos de p. Esto indica que la sensibilidad no ha variado, por lo que siguen sensibles a la población del hospital en estudio.
- e. Los pacientes evaluados del hospital de Guatemala tienen una resistencia a la combinación de MDR (combinación con etambutol e isoniacida y más drogas) en primer lugar, seguida de rifampicina y por último isoniacida. Este comportamiento es similar al hospital en estudio, donde en primer lugar se encuentra la rifampicina, luego el etambutol y de último la isoniacida (considerando que la estreptomycin no se utiliza más en tratamiento terapéutico de tuberculosis).

IX. RECOMENDACIONES

- a. Es importante concientizar a los pacientes indicándoles que todos los antimicrobianos se deben consumir exclusivamente bajo receta médica para disminuir la resistencia antimicrobiana.
- b. Los médicos y sanitarios deben prescribir antimicrobianos para un diagnóstico de tuberculosis posterior al resultado del cultivo que se realiza. Esto determinará la sensibilidad que tiene el paciente al esputo y se le dará el tratamiento y duración adecuados para curarse, como se muestra en el Cuadro No. 2 Duración recomendada del tratamiento de la tuberculosis.
- c. Se debe evaluar si verdaderamente rifampicina debe ser parte del tratamiento del paciente, dado que es el antimicrobiano con mayor resistencia, según el estudio, las cuales coinciden con lo publicado por el Programa de tuberculosis del Ministerio de Salud Pública a inicios del 2019. El médico tratante de cada paciente, junto con el personal designado, deberá evaluar cuáles son los tratamientos según el documento publicado por la OMS titulado “Directrices consolidadas sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente”, como estrategia al fin de la TB. El resumen del cuadro puede verse en la Figura No. 6. Guía de grupos y medicamentos a utilizar para tuberculosis resistente.
- d. Inclusión en el de un programa de capacitación del hospital de estudio de temas que contribuyan a la sensibilización del personal, medico, farmacéutico, enfermería y paramédico, respecto al uso racional de antibióticos; asimismo, elaboración y publicación de boletines informativos dirigidos los riesgos en la salud y su impacto, con la finalidad de contribuir con los objetivos del plan de la OMS (Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, 2016), el cual pretende mejorar la conciencia y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y capacitación efectivas. También pretende fortalecer la base de conocimiento a través de la investigación y la vigilancia, así como reducir la incidencia de infección a través de medidas eficaces de higiene y prevención de infecciones.
- e. El personal encargado e involucrado del área de tuberculosis del hospital de estudio debería desarrollar un estudio para ver el impacto económico en cuanto al tratamiento de tuberculosis por paciente y por año. La idea es ver el caso de negocios para una inversión sostenible que considere las necesidades del país, así como la necesidad de invertir en nuevos medicamentos, herramientas de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

X. REFERENCIAS

1. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. *Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control*. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(2):299-310. doi: 10.17843/rpmesp.2017.342.2384
2. *Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. En línea: http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf?ua=1
3. Arredondo Bruce, Alfredo, & Amores Carraté, Jacqueline. (2009). *Enfermedades reemergentes: factores causales y vigilancia*. Revista Archivo Médico de Camagüey, 13(2) Recuperado en 20 de octubre de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000200016&lng=es&tlng=es.
4. BD Woldwide. 2019. En línea: <http://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-mgt960-7ml.pdf>.
5. Becerra-Posada F, Espinal MA, Reeder J. *Operational research to strengthen tuberculosis control in the Americas*. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(1):1–2.
6. Comas I, Gagneux S (2009). *The Past and Future of Tuberculosis Research*. PLoS Pathog 5(10): e1000600. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000600>
7. Fajardo-Gutierrez, Arturo. *Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto*. Rev. alerg. Méx. [online]. 2017, vol.64, n.1, pp.109-120. ISSN 2448-9190. <https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.252>.
8. Forbes, B. 2009. *Diagnóstico microbiológico. Editorial Médica Panamericana*. España, 1026 pp.
9. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA (1995). *Tuberculosis in New York City—turning the tide*. N Engl J Med 333: 229–233.
10. García, J, *Vigilancia de la tuberculosis, Centro Nacional de Epidemiología*, 2015. <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/Semanas%20Situacional/Vigilancia%20de%20Tuberculosis%20Ene-May%202015.pdf>
11. Giménez, A. 2012. *¿Qué es un meta-análisis? y ¿cómo leerlo?* | BIOMEDICINA, 2012, 7 (1): 16-27. SSN 1510-974
12. González Rodríguez Noris Thais, Di Vasto Cuellar Gaetano, Rodríguez Heredia Odalys, Barranco Pedraza Leonor. *Comportamiento clínico epidemiológico de la tuberculosis pulmonar*. AMC [Internet]. 2010 Ago [citado 2019 Jun 10]; 14(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000400015&lng=es.
13. Green Facts. 2019. En línea: <https://www.greenfacts.org/es/glosario/pqrs/resistencia-bacteriana.htm>.
14. Gutiérrez, Norman. 2013. *Factores sociales, económicos y culturales asociados al fracaso terapéutico de la tuberculosis*. Universidad de San Carlos de Guatemala.

15. Gutiérrez-Aroca, J.B; P. Ruiz y M. Casal. *Resistencias a fármacos en Mycobacterium tuberculosis*. Centro de Referencia para el Control de la Tuberculosis. Córdoba. Rev Esp Quimioter 2013;26(4):332-336
16. B. Gutiérrez-Aroc; P Ruiz; M Casal. *Resistencias a fármacos en Mycobacterium tuberculosis*. Rev Esp Quimioter 2013;26(4):332-336. En línea: <https://seq.es/seq/0214-3429/26/4/gutierrez.pdf>.
17. Katzung G. Bertram (2013). *Farmacología*. McGraw-Hill. 12ª edición.
18. Kaufmann SH, Parida SK (2007) *Changing funding patterns in tuberculosis*. Nat Med 13: 299–303.
19. Laniado-Laborín R. *Clinical challenges in the era of multiple and extensively drug-resistant tuberculosis*. Rev Panam Salud Publica. 2017; 41: e 167. En línea: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.167>
20. Lopez, Donna y Rocío Rodríguez. 2016. *Trabajo de graduación: Caracterización epidemiológica de pacientes con tuberculosis multidrogo resistente*. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. En línea: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/6209/1/Donna%20Habbibi%20L%C3%B3pez%20Barillas.pdf>.
21. López, Donna. *Caracterización epidemiológica de pacientes con tuberculosis multidrogo resistente*. Universidad de San Carlos de Guatemala, 2016.
22. Marroquín, H. *Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes adultos y niños con diagnóstico y sospecha de tuberculosis multidrogo resistente*. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2009.
23. Medical Research Council. *Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis*. A Medical Research Council Investigation. Br Med J. 1948; 2(4582): 769–83.
24. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. *Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis*. Eur Respir J. 2013; 42(1):169–79.
25. Miranda G, Gonzalo, Díaz P, Juan Carlos, Arancibia H, Patricia, Antolini T, Monica, Díaz G, Carolina, & Vidal F, Alvaro. (2004). *MANIFESTACIONES RADIOGRAFICAS DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR*. Revista chilena de radiología, 10(4), 178-182. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082004000400006>
26. OPS, Guatemala, *Unidos para Poner fin a la tuberculosis*, https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_content&view=article&id=854:unidos-para-poner-fin-a-tuberculosis&Itemid=441
27. Organización Mundial de la Salud, *Informe mundial sobre la tuberculosis 2014*. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en español en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_es.pdf, y la publicación completa en inglés en:

- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf. Consultadas el 16 de febrero del 2016.
28. Osmosis Prime. 2016. *Tuberculosis - causes, symptoms, diagnosis, treatment & pathology*. Video en línea: <https://www.youtube.com/watch?v=yR51KVF4OX0>.
 29. Pan American Health Organization. *Tuberculosis in the Americas - Regional Report 2014: Epidemiology, Control and Financing*. Washington, DC: OPS; 2015. Disponible en: www.paho.org.
 30. Pantoja-Rojas, Liliana María, & Roa-Vargas, Edna Margarita. (2012). *Factores relacionados con el diagnóstico de la tuberculosis mediante la prueba Chi-cuadrado para Bogotá (Colombia)*. Ingeniería Industrial, 33(2), 112-125. Recuperado en 17 de julio de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1815-59362012000200003&lng=es&tlng=es.
 31. Rojas-Adrianzén C, Pereyra-Elías R, Percy Mayta-Tristán P. *Prevalencia y factores asociados a la compra de antimicrobianos sin receta médica, Perú 2016*. Rev Perú Med Exp Salud Publica. 2018;35 (3):400-8. doi: 10.17843/rpmesp.2018.353.3458.
 32. Sagastume, Mynor. *Factores de riesgo en los casos actuales de Tuberculosis pulmonar en los municipios de Lanquín, Santa Catalina la Tinta, Fray Bartolome de las Casas, y Santa María Cahabón, departamento de Alta Verapaz, Guatemala*. Enero – diciembre 2010. Universidad Rafael Landívar. 2012.
 33. Stop TB Partnership (2006) *The global plan to stop TB 2006–2015*. Geneva: WHO.
 34. Tierney D, *Tuberculosis, febrero 2014*. En línea: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis-tbc>
 35. Tortora, G. y R. Berdell. 2007. *Introducción a la microbiología*. Editorial Médica Panamericana. España. 959 pp.
 36. Udwardia ZF. *Totally drug-resistant tuberculosis in India: who let the djinn out? Respirology*. 2012; 17(5): 741–2.
 37. van der Werf MJ, Sprenger M. *Drug-resistance - a challenge for tuberculosis control in the European Union and European Economic Area*. Euro Surveill. 2014; 19(11): 20737.
 38. WHO *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. 2019.
 39. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2016* [Internet]. Geneva: WHO; 2016. En línea: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>
 40. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: WHO; 2016.
 41. Young DB, Perkins MD, Duncan K, Barry CE (2008) *Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis*. J Clin Invest 118: 1255–1265.

XI. ANEXOS

A. Glosario

1. Antibiótico: sustancia química que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles; generalmente, son fármacos usados en el tratamiento de infecciones por bacterias.
2. Antimicrobiano: También llamado agente microbiano, es una sustancia que elimina o inhibe el crecimiento de microorganismos, tales como bacterias, hongos o parásitos. Tienen efectos solo sobre un tipo particular de microbio y se usan para tratar infecciones por organismos específicos: antibiótico, antimicótico, antiparasitario, antiviral.
3. Bacteria: microorganismos procariotas (sin núcleo) de diversas formas, incluyendo filamentos, esferas (cocos), barras (bacilos), sacacorchos (vibrios) y hélices (espirilos). Generalmente poseen una pared celular y esta se compone de peptidoglicano. Muchas bacterias disponen de flagelos o de otros sistemas de desplazamiento y son móviles.
4. Enfermedades emergentes o reemergencia: Las enfermedades reemergentes se refieren al resurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia disminuida. Son todas aquellas enfermedades infecciosas conocidas, que después de no constituir un problema de salud, aparecen a menudo y cobran proporciones epidémicas. Son bien conocidos por virus, bacterias o parásitos (Arredondo *et al.*, 2009).
5. Fármaco: molécula bioactiva que en virtud de su estructura y configuración química puede interactuar con macromoléculas proteicas, generalmente denominadas receptores, localizadas en la membrana, citoplasma o núcleo de una célula, dando lugar a una acción.
6. Farmacorresistencia: concepto que indica que existe resistencia de algún fármaco; regularmente se utiliza para los antibióticos y la resistencia a ciertas bacterias. Es la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas (Green Facts, 2019).

7. Infección: invasión local o sistémica de un anfitrión por un microorganismo patógeno. Provoca una multiplicación en los tejidos y se debe a bacterias, hongos, virus, protozoos o priones.

8. Microorganismos patógenos: es un ser vivo que solo puede visualizarse con el microscopio. Son organismos unicelulares que presentan, a diferencia de las plantas y los animales superiores, una organización biológica elemental. Específicamente los patógenos, son agentes que puede producir enfermedades o daños a la biología de un huésped (animal o vegetal).

9. Multirresistencia: también conocido como término resistencia múltiple, se utiliza para indicar cuando una cepa bacteriana es resistente a varios antimicrobianos o tipos de antimicrobianos distintos. Por ejemplo, la tuberculosis multirresistente es resistente de forma simultánea a diversos antibióticos que pertenecen a diferentes grupos químicos (Green Facts, 2019).

B. Datos originales de EPIDAT 3.1

A continuación, se muestran los datos extraídos del paquete estadístico y software Análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT 3.1 OMS (2006) de los cuatro antimicrobianos estudiados.

1. ESTREPTOMICINA

[Tablas de contingencia: Tablas 2xN simples

Tipo de estudio: Transversal

Niveles de exposición: 5

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5	Total
Enfermos	6	1	5	1	3	16
Sanos	54	44	72	17	5	192
Total	60	45	77	18	8	208

RAZÓN DE PREVALENCIAS (PR)

Nivel de exposición Prevalencia

Nivel 1 (2014)	0.1000	10.00% resistencia en ese tiempo
Nivel 2 (2015)	0.0222	2.22% resistencia en ese tiempo
Nivel 3 (2016)	0.0649	6.49% resistencia en ese tiempo
Nivel 4 (2017)	0.0556	5.56% resistencia en ese tiempo
Nivel 5 (2018)	0.3750	37.50% resistencia en ese tiempo

Nivel de exposición RP IC(95.0%)

Ref.-> Nivel 1	1.0000	-	-	
Nivel 2	0.2222	0.0277	1.7813	(Katz)
Nivel 3	0.6494	0.2081	2.0259	(Katz)
Nivel 4	0.5556	0.0715	4.3174	(Katz)
Nivel 5	3.7500	1.1601	12.1218	(Katz)

PRUEBA DE HOMOGENEIDAD ENTRE NIVELES

Ji-cuadrado	gl	Valor p
12.5676	4	0.0136

PRUEBA DE TENDENCIA LINEAL

Ji-cuadrado	gl	Valor p
0.9226	1	0.3368

2. ETAMBUTOL

[Tablas de contingencia: Tablas 2xN simples

Tipo de estudio: Transversal

Niveles de exposición: 5

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5	Total	
Enfermos	3	2	5	1	1	12	
Sanos	60	45	77	18	8	208	
Total	63	47	82	19	9	220	

RAZÓN DE PREVALENCIAS (PR)

Nivel de exposición Prevalencia

Nivel de exposición	Prevalencia
Nivel 1	0.0476
Nivel 2	0.0426
Nivel 3	0.0610
Nivel 4	0.0526
Nivel 5	0.1111

Nivel de exposición RP IC(95.0%)

Nivel de exposición	RP	IC(95.0%)	
Ref.-> Nivel 1	1.0000	-	-
Nivel 2	0.8936	0.1555	5.1365 (Katz)
Nivel 3	1.2805	0.3179	5.1574 (Katz)
Nivel 4	1.1053	0.1219	10.0177 (Katz)
Nivel 5	2.3333	0.2711	20.0856 (Katz)

PRUEBA DE HOMOGENEIDAD ENTRE NIVELES

Ji-cuadrado	gl	Valor p
0.8115	4	0.9369

PRUEBA DE TENDENCIA LINEAL

Ji-cuadrado	gl	Valor p
0.4182	1	0.5179

3. ISONIACIDA

[Tablas de contingencia: Tablas 2xN simples

Tipo de estudio: Transversal

Niveles de exposición: 5

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5	Total	
Enfermos		5	2	9	2	2	20
Sanos		55	43	68	16	6	188
Total	60	45	77	18	8	208	

RAZÓN DE PREVALENCIAS (PR)

Nivel de exposición Prevalencia

Nivel de exposición	Prevalencia
Nivel 1	0.0833
Nivel 2	0.0444
Nivel 3	0.1169
Nivel 4	0.1111
Nivel 5	0.2500

Nivel de exposición RP IC(95.0%)

Nivel de exposición	RP	IC(95.0%)	
Ref.-> Nivel 1	1.0000	-	-
Nivel 2	0.5333	0.1084	2.6248 (Katz)
Nivel 3	1.4026	0.4958	3.9675 (Katz)
Nivel 4	1.3333	0.2822	6.3004 (Katz)
Nivel 5	3.0000	0.6936	12.9764 (Katz)

PRUEBA DE HOMOGENEIDAD ENTRE NIVELES

Ji-cuadrado	gl	Valor p
4.0840	4	0.3948

PRUEBA DE TENDENCIA LINEAL

Ji-cuadrado	gl	Valor p
1.9732	1	0.1601

4. RIFAMPICINA

[Tablas de contingencia: Tablas 2xN simples

Tipo de estudio: Transversal

Niveles de exposición: 5

Nivel de confianza: 95.0%

Tabla

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5	Total	
Enfermos	0	1	6	1	1	9	
Sanos	60	44	71	17	7	199	
Total	60	45	77	18	8	208	

RAZÓN DE PREVALENCIAS (PR)

Nivel de exposición Prevalencia

Nivel de exposición	Prevalencia
Nivel 1	0.0000
Nivel 2	0.0222
Nivel 3	0.0779
Nivel 4	0.0556
Nivel 5	0.1250

Nivel de exposición	RP	IC(95.0%)
Ref.-> Nivel 1	1.0000	-
Nivel 2	-	-
Nivel 3	-	-
Nivel 4	-	-
Nivel 5	-	-

PRUEBA DE HOMOGENEIDAD ENTRE NIVELES

Ji-cuadrado	gl	Valor p
6.7526	4	0.1496

PRUEBA DE TENDENCIA LINEAL

Ji-cuadrado	gl	Valor p
5.5986	1	0.0180

C. Publicidad de concientización para el uso de medicamentos de la OMS

El uso excesivo e indebido de los **ANTIBIÓTICOS** supone un riesgo para todos

Tomar antibióticos cuando no se necesitan acelera la aparición de resistencias a estos medicamentos, *que es una de las principales amenazas para la salud mundial*

Puedes ayudar a reducir la resistencia a los antibióticos

Sigue siempre las recomendaciones de un profesional sanitario antes de tomarlos

Debido a estas resistencias, las infecciones comunes no podrán tratarse

Las infecciones por patógenos resistentes a los antibióticos **aumentan la duración de las hospitalizaciones, los costos médicos y la mortalidad**

El uso excesivo de los antibióticos hace que las bacterias se vuelvan resistentes, y que los tratamientos actuales dejen de funcionar

Las infecciones por patógenos resistentes a los antibióticos **pueden afectar a cualquier persona de cualquier edad en cualquier país**

Son las propias bacterias, y no las personas o los animales, las que adquieren resistencias a los antibióticos

D. Datos originales de los pacientes con TB positivos

Estreptomina	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Resistente	4	1	5	1	3	14
Sensible	54	44	72	17	5	192
Total	60	45	77	18	8	208
Porcentaje sensible	90.00	97.78	93.51	94.44	62.50	

Etambutol	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Resistente	3	2	5	1	1	12
Sensible	57	43	72	17	7	196
Total	60	45	77	18	8	208
Porcentaje sensible	95.00	95.56	93.51	94.44	87.50	

Isoniacida	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Resistente	5	2	9	2	2	20
Sensible	55	43	68	16	6	188
Total	60	45	77	18	8	208
Porcentaje sensible	91.67	95.56	88.31	88.89	75.00	

Rifampicina	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Resistente	0	1	6	1	1	9
Sensible	60	44	71	17	7	199
Total	60	45	77	18	8	208
Porcentaje sensible	100.00	97.78	92.21	94.44	87.50	