

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES
CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE”**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en los hospitales:
San Vicente zona 7 de Guatemala y Rodolfo Robles zona 1 de Quetzaltenango

mayo-junio 2016

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Donna Habbibi López Barillas
Rocio Mariela Rodríguez Pellecer**

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto de 2016

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Las estudiantes:

Donna Habbibi López Barillas 200710349
Rocío Mariela Rodríguez Pellecer 200810088

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES
CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE"**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en los hospitales:
San Vicente zona 7 de Guatemala y Rodolfo Robles zona 1 de Quetzaltenango

mayo-junio 2016

Trabajo asesorado por la Dra. Blanca Estela Valenzuela Pérez y revisado por Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el tres de agosto del dos mil dieciséis

DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO — —



El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

Donna Habbibi López Barillas 200710349
Rocio Mariela Rodríguez Pellecer 200810088

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES
CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE"**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en los hospitales:
San Vicente zona 7 de Guatemala y Rodolfo Robles zona 1 de Quetzaltenango

mayo-junio 2016

El cual ha sido revisado por la Dra. Aída Guadalupe Barrera Pérez y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se les autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el tres de agosto del dos mil dieciséis.

"DÉ Y ENSEÑAD A TODOS"

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950



Dr. C. César Oswaldo García G.
Coordinador



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Guatemala, 3 de agosto del 2016

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotras:

Donna Habbibi López Barillas

Rocío Mariela Rodríguez Pellecer

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES
CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE"**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en los hospitales:
San Vicente zona 7 de Guatemala y Rodolfo Robles zona 1 de Quetzaltenango

mayo-junio 2016

Del cual el asesora y revisor se responsabilizan de la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados
obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y
recomendaciones propuestas.

Firmas y sellos

Revisor: Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos

No. de registro de personal 20100161

Asesora: Dra. Blanca Estela Valenzuela Pérez


DR. PAUL ANTULIO CHINCHILLA SANTOS
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 3154


DR. BLANCA ESTELA VALENZUELA PÉREZ
Col. 5162

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

Agradecimientos

Nuestro mas sincero agradecimiento a:

Dra. Blanca Estela Valenzuela Pérez, Tutora

Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos, Revisor

Dra. Aída Guadalupe Barrera, Asesora

Dra. Ingrid Duarte

Dra. Zuly Cifuentes

A los Hospitales San Vicente y Rodolfo Robles

Por su apoyo y colaboración en la elaboración de esta tesis.

A la Universidad San Carlos de Guatemala, por ser nuestra casa de estudios.

Dedicatoria

A Dios por acompañarme y guiar mi camino en este recorrido.

A mis padres Silvia y Odelin, gracias por ser un ejemplo a seguir, agradezco todo el cariño, amor incondicional y apoyo que me han brindado siempre. Los amo.

A mi hermanos: Elky has sido un modelo a seguir para mi, tu fortaleza es increíble, gracias por todo, te amo. Jamiel aunque ya no estés en mi vida físicamente, fuiste el mejor hermano que cualquiera desearía, junto a ti viví momentos inolvidables y maravillosos te extraño mucho. Este logro esta dedicado a ti, un beso al cielo.

A mis abuelos, tíos y primos, pero sobre todo a Eduardo, Pablo, Beba, Anayancy y Colleen porque estuvieron ahí para mi cuando lo necesitaba y me brindaron apoyo en los buenos pero sobre todo en los malos momentos.

A mis amigos gracias por hacer de ello una experiencia inolvidable, por la compañía, el apoyo y los recuerdos que siempre llevare conmigo, los quiero mucho.

Donna Habbibi López Barillas

Dedicatoria

A Dios, quien en su infinito amor obra a través de nosotros, y a la intercesión de su Santísima Madre por el triunfo recibido que hoy comparto con los que amo.

A mi hija Gloria Aracely, amor mío, gracias por ser mi mejor amiga, el sentido de mi vida, mi motor, mi poesía, esto es por vos y para vos, gracias por caminar conmigo.

A mis padres Erwin De Jesús y Gloria Elizabeth, por el apoyo incondicional, el amor y la paciencia, a lo largo de toda mi formación.

A mis tíos Carlos y Alida, a mis hermanos, Oswaldo y Rodolfo, a mi primo Carlos.

Mi gratitud para mis amigos y familia, quienes siempre han sido apoyo.

A mis ausentes Jorge Cruz Santizo y doña Tuli, gracias por todo, a ambos mi cariño.

A los doctores y doctoras que fueron maestros en este caminar

Rocio Mariela Rodríguez Pellecer

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con tuberculosis multidrogo resistente (Tb-MDR) de enero de 2,005 a diciembre de 2,015 en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente del departamento de Guatemala y en el Hospital Nacional “Dr. Rodolfo Robles” de Quetzaltenango. **Población y métodos:** Estudio descriptivo transversal retrospectivo con 194 pacientes diagnosticados con Tb-MDR a través de revisión de expedientes del año 2,005 al 2,015. **Resultados:** En el Sanatorio Antituberculoso San Vicente se revisaron 157 expedientes (80.92%) y en el Hospital Nacional Rodolfo Robles el complemento; el 60% son del sexo masculino; el rango etario de 29 a 52 años presentó mayor frecuencia de Tb-MDR en 110 (56.70%); los residentes de la región suroccidente del país enfermaron más 81 (41.75%), principalmente los de Escuintla 28 (14.44%); 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 secundaria fue 148 (76.28%); la resistencia a rifampicina fue detectada con mayor frecuencia 180 (92.78%), seguida de isoniazida 177 (91.23%); la conclusión de los casos se dio por egreso mejorado 148 (76.29%). **Conclusiones:** 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.

Palabras clave: Tuberculosis, tuberculosis resistente a múltiples medicamentos, antibióticos antituberculosos

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. Objetivo general.....	3
2.2. Objetivos específicos.....	3
3. MARCO TEÓRICO.....	5
3.1. Tuberculosis.....	5
3.1.1. Definición.....	5
3.1.2. Patogenia e inmunidad.....	5
3.1.3. Clasificación de la tuberculosis.....	5
3.1.3.1. Por lugar de contagio.....	5
3.1.3.2. Por eficacia del tratamiento.....	5
3.1.4. Epidemiología.....	6
3.1.5. Tuberculosis multidrogo resistente.....	7
3.1.5.1. Epidemiología.....	7
3.1.5.2. Fisiopatología.....	10
3.1.5.3. Diagnóstico.....	12
3.1.5.4. Tratamiento.....	13
3.1.5.4.1. Tratamiento farmacológico.....	13
3.1.5.4.2. Tratamiento no farmacológico.....	16
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	19
4.1. Tipo y diseño de investigación.....	19
4.2. Unidad de análisis.....	19
4.3. Población y muestra.....	19
4.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	19
4.4.1. Criterios de inclusión.....	19
4.4.2. Criterios de exclusión.....	19
4.5. Definición y operacionalización de las variables.....	20
4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos....	22
4.6.1. Técnica.....	22
4.6.2. Procedimiento.....	22
4.6.3. Instrumento.....	22
4.7. Procesamiento y análisis de datos.....	23
4.7.1. Procesamiento.....	23
4.7.2. Análisis de datos.....	23
4.8. Límites de la investigación.....	24

4.8.1. Obstáculos.....	24
4.8.2. Alcances.....	24
4.9. Aspectos éticos de la investigación.....	24
4.9.1. Principios éticos generales.....	24
4.9.2. Categorías de riesgo.....	24
5. RESULTADOS.....	25
6. DISCUSIÓN.....	29
7. CONCLUSIONES.....	33
8. RECOMENDACIONES.....	35
9. APORTES.....	37
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
11. ANEXOS.....	43
11.1. Instrumento de recolección de datos.....	43
11.2. Listado de código de respuesta de cada variable	44
11.3. Resultados.....	48

1. INTRODUCCIÓN

El *Mycobacterium tuberculosis* es el causante de la tuberculosis (Tb) y es un patógeno capaz de originar infecciones de por vida, siendo el ser humano su único reservorio natural, por lo que su transmisión es por contacto estrecho de una persona a otra. La Tuberculosis multidrogo resistente (Tb-MDR) es reconocida como una infección con *Mycobacterium tuberculosis* resistente a las drogas isoniazida (H) y/o rifampicina (R), que son medicamentos antituberculosos de primera línea y la columna vertebral del actual tratamiento antituberculoso, en menos casos se establece resistencia combinada con algunos de estos fármacos: Etambutol, estreptomina y pirazinamida;^{1,2} la aparición de tuberculosis resistente a fármacos se debe al uso de monoterapia o a que el paciente no ha tomado correctamente el tratamiento prescrito; puede clasificarse como primaria o adquirida de acuerdo a la forma en la que se contrajo la cepa.¹

La Tb-MDR es generalmente tratable, los pacientes deben tomar la medicación durante dos años, los efectos secundarios son severos y pueden crear incapacidades; con el tiempo son más costosos ya que el tratamiento de primera línea de la Tb por paciente por curso de tratamiento de seis meses de duración cuesta 22 dólares, y un régimen de tratamiento estándar para la Tb-MDR según las guías de la OMS de 2,011, de 24 meses de duración, oscila entre 4,000 y 6,000 dólares³.

La situación de la Tb-MDR representa un grave problema que pone en riesgo la factibilidad de controlar la tuberculosis,⁴ en la actualidad la prevalencia de la Tb-MDR, ha aumentado entre migrantes del sudeste asiático, de África subsahariana, del subcontinente Indio y de América Central;⁵ en la región de las Américas se ha reportado un aumento de los casos: Desde el año 2,006 se notificaron 2,092 casos nuevos y en el año 2,014 se reportaron 3,765 casos nuevos.⁶ Desde 1,994 existen reportes relacionados en Guatemala, una tesis realizada ese año en el hospital “Dr. Rodolfo Robles” de Quetzaltenango, determinó 49 % de resistencia de M. tuberculosis a medicamentos antituberculosos de primera línea.⁷ En el 2,002 una tesis realizada en el Hospital General San Juan de Dios identificó 4.7% de resistencia primaria a drogas antituberculosas;⁸ en el 2,002 y 2,003 la vigilancia del Laboratorio Nacional de Salud de Guatemala, documentó multidrogo resistencia en 2.99% de pacientes vírgenes y 26.45% en pacientes con tratamientos previos;⁹ en el 2,009 una tesis realizada en 6 hospitales nacionales describió características de la población con multidrogo resistencia, entre las que se mencionan, prevalencia de 0.021 por cada 1,000 pacientes atendidos, cambio

porcentual del año 2,007 al 2,008 de 167%, diabetes mellitus como la más frecuente de las comorbilidades y resistencia a los medicamentos antituberculosos en el siguiente orden de frecuencia: Isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomina y pirazinamida, 47% de egresos contraindicados.¹⁰ En Guatemala, para el año 2,014 los casos nuevos confirmados por laboratorio de Tb-MDR fueron 62.¹¹

La resistencia simultánea del M. tuberculosis a la isoniazida (H) y la rifampicina (R) es un obstáculo para garantizar la curación de los pacientes y por ende el control de la enfermedad, tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social considerando que el costo del tratamiento de segunda línea oscila entre 4,000 y 6,000 dólares comparado con el tratamiento de primera línea de 22 dolares.³

En la actualidad no se han realizado estudios descriptivos de las características epidemiológicas del paciente diagnosticado con Tb-MDR en los dos centros públicos de segundo nivel que se especializan en esta enfermedad, siendo información relevante para la salud pública la descripción de dichas características.

La información generada a partir del presente estudio permite conocer aspectos concernientes a la epidemiología de la Tb – MDR, establecer las regiones del país donde la prevalencia es mayor, los grupos etarios y el género más afectados, así como las comorbilidades asociadas más frecuentes y el tipo de resistencia; datos que podrán ser utilizados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y los Programas Nacionales de la Prevención de la Tuberculosis para mejorar e implementar programas y estrategias en salud enfocados a poblaciones específicas.

Este estudio de tipo descriptivo transversal, establece características clínicas, tipo de resistencia y datos epidemiológicos de pacientes Tb – MDR desde el año 2,005 al 2,015, se realizó a través de la revisión del expediente médico de 194 pacientes con diagnóstico de Tb – MDR, 157 del Sanatorio Antituberculoso San Vicente del departamento de Guatemala y 37 del Hospital Nacional “Dr. Rodolfo Robles” del departamento de Quetzaltenango quienes registraron baciloscopías positivas luego de haber completado tratamiento con plan A, B y/o C o que haya presentado recaída, abandono o fallo terapéutico y presenten un antibiograma positivo resistente a isoniazida y/o rifampicina, con o sin resistencia a otras drogas antituberculosas de primera línea.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con tuberculosis multidrogo resistente de enero de 2,005 a diciembre de 2,015 en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente del departamento de Guatemala y en el Hospital Nacional “Dr. Rodolfo Robles” de Quetzaltenango.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Describir a los pacientes con tuberculosis multidrogo resistente según datos generales y características clínicas

2.2.2 Identificar el número de casos de multidrogo resistencia primaria y secundaria

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Tuberculosis

3.1.1 Definición

La tuberculosis (Tb) es una enfermedad infecciosa y transmisible causada por una bacteria del complejo *Mycobacterium tuberculosis* humano, en la que generalmente se encuentran comprometidos los pulmones, pero hasta en el 33% puede englobar otros órganos y tejidos.^{12, 13} Las micobacterias son microorganismos que habitan en el suelo y el ambiente. No obstante, el *Mycobacterium tuberculosis* se ha adaptado de tal manera al organismo humano que carece de reservorio en la naturaleza fuera de las personas enfermas; se transmite casi exclusivamente a través de las secreciones respiratorias de los enfermos.²

3.1.2 Patogenia e inmunidad

Las micobacterias poseen una pared celular compleja rica en lípidos, responsable de características como la ácido resistencia, crecimiento lento, resistencia a detergentes, resistencia a los antibióticos antibacterianos frecuentes, antigenicidad y formación de agregados. El *mycobacterium* es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida;¹² la tuberculosis se transmite de un paciente con Tb pulmonar contagiando a otras personas por medio de gotitas respiratorias, tos, estornudo o la fonación que expulsan en estado de aerosol entre 1 a 10 millones de bacilos, estas pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y ser inhaladas; existen otras vías de contagio pero estas son raras y no tienen significancia epidemiológica. El contagiarse no significa que se desarrollara la enfermedad, ya que esto depende de factores endógenos, como el sistema inmunitario del hospedero y su eficacia en la funcionalidad.^{1, 2, 12, 13}

La enfermedad clínica que aparece luego de la infección se llama tuberculosis primaria y es común en niños en los primeros años de vida y personas con inmunodeficiencia. Cuando el bacilo inactivo que puede llegar a persistir por años y luego reactivarse, causa lo que se conoce como tuberculosis secundaria la cual es más infecciosa que la primaria. Existen varias enfermedades y condiciones que favorecen el desarrollo de la Tb activa (tabla 3.1), siendo el factor de riesgo más importante que el paciente tenga VIH como infección simultánea.¹²

Tabla 3.1 Factores de riesgo de tuberculosis activa en personas infectadas por bacilos de tuberculosis

Factor	Riesgo relativo y posibilidades
Infección reciente (menos de un año)	12.9
Lesiones fibróticas (que curaron espontáneamente)	2-20
Otros trastornos coexistentes	
Infección por VIH	21 a >30
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica o hemodiálisis	10-25
Diabetes	2-4
Consumo de drogas intravenosas	10-30
Tratamiento inmunodepresor	10
Gastrectomía	2-5
Derivación yeyuno ileal	30-60
Periodo ulterior al trasplante (renal o cardiaco)	20-70
Tabaquismo	2-3
Desnutrición y gran reducción de peso	2

Fuente: Raviglione M. O'Brien R. Tuberculosis. En: Longo D. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Jameson L. Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna 18ª Edición. Mc Graw Hill. México DF. 2,012. p.1354

3.1.3 Clasificación de tuberculosis

3.1.3.1 Por lugar de contagio:

- Tuberculosis pulmonar
- Tuberculosis extrapulmonar: que afecta ganglios linfáticos, pleura, vías respiratorias superiores, aparato genitourinario, sistema osteoarticular, aparato gastrointestinal, pericardio y tuberculosis miliar o diseminada

3.1.3.2 Por eficacia en tratamiento:

- Tuberculosis
- Tuberculosis multidrogoresistente (Tb-MDR)
- Tuberculosis extremadamente resistente (Tb-XDR) ^{1,2, 13}

3.1.4 Epidemiología

La Tb es una enfermedad ampliamente extendida por todo el mundo. Su incidencia varía según el país, la edad, el sexo y el nivel socioeconómico. En el mundo desarrollado se han logrado grandes avances en la reducción de la

incidencia de tuberculosis a lo largo del siglo XX, pero todavía dista de estar totalmente controlada. En muchos países subdesarrollados sigue siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad.^{1,13} La incidencia de tuberculosis (Tb) se ha incrementado en muchos países durante las últimas décadas y en la actualidad es la enfermedad infecciosa más común en el mundo. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud en el año 2,014 hubo una incidencia de alrededor de 9,6 millones de casos nuevos de tuberculosis en todo el mundo, de los cuales 5.3 millones fueron hombres, 3.2 fueron mujeres y 1 millón fueron niños.²

3.1.5 Tuberculosis multidrogo resistente

La Tuberculosis multidrogo resistente (Tb-MDR) es reconocida como una infección con *Mycobacterium tuberculosis* resistente a las drogas isoniazida (H) y rifampicina (R) de manera simultánea, que son medicamentos antituberculosos de primera línea y la columna vertebral del actual tratamiento antituberculoso. La resistencia de la Tb a los fármacos puede ser primaria o adquirida, siendo la Tb-MDR primaria la que surge cuando una cepa infecta a un paciente que no había recibido tratamiento; la resistencia adquirida o secundaria aparece y evoluciona durante la práctica de un régimen inadecuado,^{1,2} esta situación se agrava cuando el paciente no recibe los medicamentos de manera adecuada, o abandona el tratamiento. Entonces, la resistencia se genera progresivamente cuando se comienza a utilizar tratamiento antituberculoso en una comunidad. Pero por lo lento de su evolución en el tiempo, se consideraba, que una tasa de cura mayor del 85% podría ser suficiente para controlar la transmisión de Tb-MDR.^{14,15}

3.1.5.1 Epidemiología

La emergencia de cepas resistentes a drogas de Tb, especialmente cepas Tb-MDR, ha planteado una amenaza a los programas de control de la tuberculosis. En el 2,014, los casos nuevos de Tb-MDR se estimaron en 480.000 casos con un rango de 360.000 a 600.000 nuevos casos a nivel mundial con un aproximado de 190.000 muertes.²

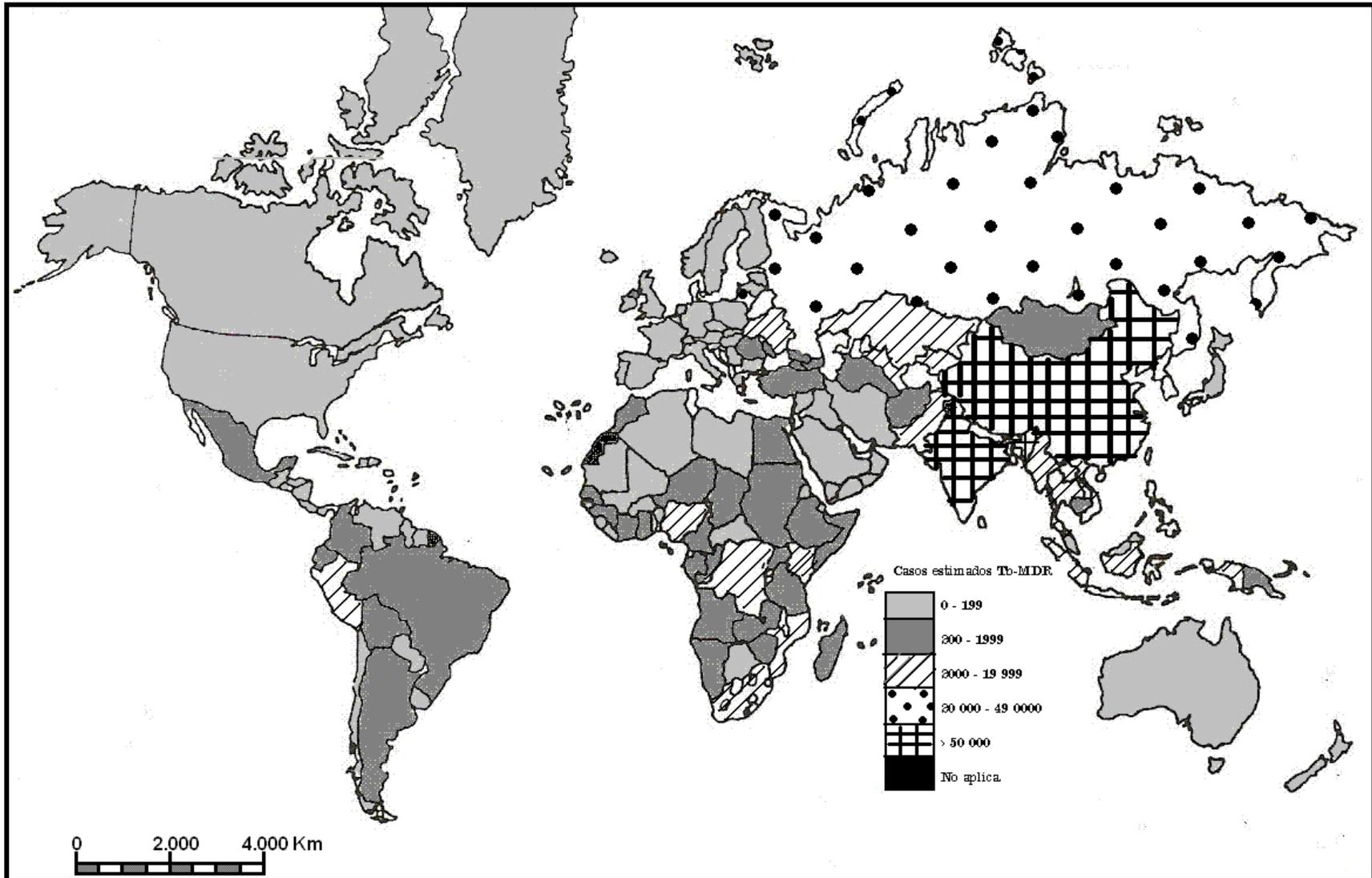
Globalmente en el 2,014, los países del este de Europa y Asia Central continúan teniendo los niveles más altos de Tb-MDR (Grafica 3.1). En los casos nuevos y los previamente tratados reportados, los países con las

proporciones más altas de Tb-MDR son: Belarús, Estonia, Kazajistán, Kirguistán, República de Moldova, Federación Rusa, Ucrania, Uzbequistán y Tayikistán.^{11,16} En un estudio realizado en el 2,012 en la región de Vladimir en Rusia se muestra que 38,6% de los casos de tuberculosis MDR primarios fueron detectados por tamizaje radiográfico de rutina, y que la mayoría de estos pacientes carecían de síntomas en el diagnóstico, un frotis de esputo positivo fue el único predictor significativo de la Tb-MDR entre los pacientes con tuberculosis primaria, siendo más común entre los infectados por el VIH que los no infectados ¹⁷

Entre las comorbilidades asociadas a la Tb-MDR la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en pacientes con diagnóstico de VIH se han documentado brotes de Tb-MDR, especialmente en países del este de Europa y el Sur de África, países con alta prevalencia de VIH; ¹⁸ otra comorbilidad relativamente común es la diabetes mellitus (DM), en un estudio realizado en Corea, en un grupo de pacientes con diagnóstico de DM que recibieron tratamiento para la Tb-MDR seguidos de 8 a 11 años, se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y muerte. ¹⁹

En el continente africano se reporta sub registro de casos, en el 2,015 un meta análisis de 16 estudios epidemiológicos, describió que la prevalencia de la Tb-MDR entre los nuevos casos oscila entre el 0,4 % en Tanzania hasta el 4,4 % en Uganda , y entre los casos recurrentes oscila entre el 3,9% en Tanzania al 17,7 % en Uganda, los únicos factores de riesgo confirmados para la Tb-MDR son un tratamiento previo para la tuberculosis y la condición de refugiado, el VIH no fue reportado como un factor de riesgo; ²⁰ sin embargo en el Reino de Suazilandia se realizó una encuesta nacional en el período 2009-2010 que reflejó que la comorbilidad de VIH positivos con Tb-MDR se encontraba en un 79,9% de los pacientes encuestados; entre los pacientes tratados previamente, la mayoría habían recibido sólo 1 curso de tratamiento anterior, de ellos el 55.7% tenían resultado exitoso, y en el 28,6% había fracasado el tratamiento; además se evidenció la relación global de varón a mujer de 0,9, la mediana de edad fue de 33 años.²¹

Gráfica 3.1: Casos estimados de Tb-MDR para el 2014



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2014

En Guatemala la situación de la tuberculosis multidrogo resistente representa un grave problema que pone en riesgo la factibilidad de controlar la tuberculosis; la OMS estima un total de 330 casos anuales con una proporción de 26.45% de resistencia secundaria¹¹. Un estudio retrospectivo de 2,005 a 2,008 reportó, prevalencia de Tb-MDR de 0.021 por cada 1,000 pacientes atendidos y un cambio porcentual del año 2,007 al 2008 de 167%, además en este estudio se describieron las siguientes características clínicas de la población: Diabetes mellitus como la más frecuente de las comorbilidades, resistencia a los medicamentos antituberculosos en el siguiente orden de frecuencia: Isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomycin y pirazinamida, se determinó que el lugar de residencia con mayor cantidad de casos fue el departamento de Quetzaltenango con un 29% de los pacientes reportados y un 47% de egresos contraindicados.¹⁰ La tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable, y en los países desarrollados los avances para su control dependen del esfuerzo organizativo que se realice¹⁶

3.1.5.2 Fisiopatología

El análisis genético de las cepas Tb-MDR ha revelado diferentes mecanismos de resistencia, en el que las mutaciones *rpoB* (codifica para la subunidad- β de la aRN polimerasa) se asocian con rifampicina y las mutaciones de *katG* (codifica la enzima catalasa/peroxidasa que protege del estrés oxidativo) y *inhA*(enoil-acil reductasa) con isoniazida.²² Más del 90% de los casos que presentan resistencia a rifampicina, ha sido asociada con mutaciones en la región principal de 81 pares de bases del gen *rpoB*.²²
²³ En 60 a 96% de los casos, la resistencia a isoniazida es asociada con mutaciones en el gen *katG* principalmente en el codón 315 (Ser→Thr).^{2, 22}

Estudios previos han identificado otros genes responsables de la resistencia a isoniazida, como los genes *ahpC* (alquil hidroperoxidasa), *kasA* (β -ketoacil acP sintasa) y *ndh* (NaDH dehidrogenasa). Las mutaciones en *inhA* o su promotor pueden presentarse por sí solas o en combinación con las mutaciones en *katG*. Las cepas resistentes a isoniazida que no presentaron mutaciones en *katG* o en *inhA* pueden estar asociadas a otro gen o a otro mecanismo. Se ha encontrado que la resistencia a etambutol genera mutaciones puntuales en los genes *embA*-

BC (codifica para la arabinosil transferasa), especialmente en el codón 306 de *embB*. Sin embargo, esta mutación también se ha identificado en cepas susceptibles a este fármaco. Estos resultados pueden sugerir que otro mecanismo esté operando, el cual podría explicar la resistencia a EMB en los aislados de *M. tuberculosis* con las regiones de *embB* intactas².

Las fluoroquinolonas comprenden un régimen de droga para retratamiento en la terapia de Tb. La mutación más común en las cepas cP resistentes es en el codón S95T, que se ha reportado que no tiene un rol directo en el desarrollo de la resistencia a esta droga, ya que también se ha detectado en cepas sensibles al fármaco. La resistencia a ésta u otra droga antituberculosa podrían deberse a una disminución en la permeabilidad de la pared celular o bien a mecanismos de bombas de flujo de drogas activas, secuestro e inactivación de la droga.²

Así, surge la Tb-MDR, y dado que los factores condicionantes continúan invariables, luego de introducir drogas de segunda línea, surge la Tb XDR; la persistencia en este camino, hace pensar que se están generando las condiciones de futuros escenarios de cepas resistentes a todos los medicamentos, situación que pondría frente a una epidemia intratable.¹⁵

Los esquemas de tratamiento antibiótico efectivos para el manejo del caso individual, tienen limitaciones al tratar miles de pacientes dentro un programa de salud pública. Asimismo, factores ligados a la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos en determinados huéspedes, especialmente cuando coexisten comorbilidades, pueden limitar su efectividad, lo que conlleva a la oportunidad del desarrollo de resistencia.¹⁵

Sin embargo, factores de creciente frecuencia en el mundo como la drogadicción, alcoholismo, violencia, personas sin hogar y la aparición de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) han jugado un rol perturbador para el buen pronóstico, se suma a ello la acentuación de la pobreza y un proceso de urbanización masivo de las poblaciones, que favorecen la transmisión de la Tb más que antes.^{12, 15}

3.1.5.3 Diagnóstico

Para limitar a un mínimo la destrucción pulmonar, provocada por el bacilo tuberculoso y para controlar la propagación de la enfermedad, es necesaria la identificación adecuada de los sintomáticos respiratorios quienes cursarán con tos persistente por 2 o más semanas, pudiendo estar acompañada de: Pérdida de peso, fatiga, fiebre sudoración nocturna, dolor torácico, disnea, pérdida de peso, y/o hemoptisis. Cuando se capta un sintomático respiratorio, es necesario recolectar 3 muestras de esputo para el examen bacteriológico en el que se buscan bacilos ácido alcohol resistentes; si hay al menos 2 muestras con baciloscopías positivas, el paciente debe comenzar un tratamiento, de no ser así se realizaran exámenes complementarios (rayos X, broncoscopia, cepillado bronquial, lavado broncoalveolar, cultivo de esputo o de las secreciones)¹ y el médico decidirá si el paciente presenta tuberculosis y si es así prescribirá el esquema de tratamiento adecuado.²⁴

Se necesitan pautas con múltiples fármacos y cursos de tratamiento prolongados para prevenir la aparición de cepas resistentes a fármacos, además el control de la enfermedad se hace con vigilancia activa, medidas profilácticas y terapéuticas y control exhaustivo de cada caso;¹² cuando un paciente ha recibido tratamiento por más de un mes y mantiene o ha pasado a tener un resultado positivo en el examen directo de esputo o al cultivo, se establece un caso de tuberculosis previamente tratada, en este grupo se pueden clasificar a los pacientes con interrupción del tratamiento, con recaída o con fracaso terapéutico.^{25, 26}

Las resistencias en tuberculosis emergen como resultado de un error humano por: Prescripción incompleta o inadecuada de quimioterapia, adición de un fármaco suplementario en caso de fracaso o recaída, empleo de medicamentos o combinaciones de ellos con eficacia no demostrada, fármacos de mala calidad, y tratamientos autoadministrados cuando el paciente no los toma regularmente o en su totalidad.⁴

El diagnóstico bacteriológico se puede realizar a través de microscopía por medio de:

- Cultivo: Los medios a base de huevo son los más empleados, principalmente el de Lowestein Jensen y el Stonebrink. Por sus características es el patrón de oro en el diagnóstico y seguimiento de los casos de tuberculosis multidrogo resistente ya que permite el aislamiento, la identificación del germen y las sensibilidades posteriores. Se deben realizar en forma mensual hasta obtener conversión bacteriológica, luego de forma bimestral hasta lograr la finalización del tratamiento. ⁴
- Baciloscopías: la detección de dos o tres cruces de bacilos ácido alcohol resistentes al examen microscópico directo indican que el esputo es altamente contagioso, en el puede realizarse siembra directa. ^{4, 26}
- Método MODS (observación microscópica y sensibilidad a drogas): Se basa en el rápido crecimiento del M. tuberculosis en medios líquidos y a la observación microscópica diaria del cultivo, al agregar isoniazida o rifampicina permite detectar si existe sensibilidad o resistencia

En el caso de todos los pacientes previamente tratados, se recomienda hacer cultivo y pruebas de sensibilidad a los fármacos antes de iniciar el tratamiento o al iniciarlo, para lo dicho se debe obtener una muestra de esputo sin retrasar el inicio del tratamiento, por lo que debe iniciarse el tratamiento empírico, especialmente si el paciente esta gravemente enfermo o si la enfermedad progresa rápidamente. ^{4, 25}

3.1.5.4 Tratamiento

3.1.5.4.1 Tratamiento farmacológico

Se tienen en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosos: su capacidad bactericida, su capacidad esterilizante y su capacidad de prevenir la resistencia.

Los medicamentos antituberculosos poseen estas propiedades en grados diferentes. La isoniazida y la rifampicina son los medicamentos bactericidas más potentes, activos contra todas las poblaciones de bacilos tuberculosos. La pirazinamida y la estreptomina tienen también propiedades bactericidas contra ciertas poblaciones de bacilos tuberculosos. La pirazinamida es activa en medio ácido contra los bacilos que se encuentran en el interior de los macrófagos. La estreptomina es activa contra los bacilos tuberculosos en fase de multiplicación extracelular rápida. El etambutol y la tioacetazona son medicamentos bacteriostáticos que se asocian a medicamentos bactericidas más potentes para evitar la emergencia de bacilos resistentes.²⁷

La alta eficacia del régimen de 6 meses con rifampicina, que convertía en curable a casi la totalidad de los pacientes con Tb, era sólo para los casos causados por organismos sensibles a los fármacos. Aunque estos pacientes siguen siendo la gran mayoría en todos los países, desafortunadamente el número de sujetos portadores de cepas resistentes a los fármacos se ha incrementado notablemente en los últimos 20–30 años, en estrecha relación con el mal uso de aquéllos.⁶

Se describe un código estándar para los tratamientos antituberculosos, un tratamiento de Tb-MDR consta de dos fases: la primera es el período durante el cual se administra el medicamento inyectable, la segunda fase es cuando ya se ha dejado de administrar.²⁸ Si se sospecha de resistencia, pero se desconoce la sensibilidad de los microorganismos, como ocurre en individuos que han recibido varios ciclos de tratamiento, la terapéutica debe instituirse con cuatro o cinco fármacos que incluyan dos o tres que el paciente no haya recibido en programas anteriores.²⁹

Teniendo en cuenta la clasificación que se basa en la potencia, los datos probatorios de la eficacia, la experiencia de uso y la clase de medicamento se puede seleccionar el tratamiento de 5 grupos

establecidos, (tabla 4.2) Los programas tienen diferentes opciones estratégicas de tratamiento, entre los que están: El tratamiento estándar para Tb sensible (2HRZE diario/4HR 3 veces por semana), el tratamiento para Tb-MDR 6 meses hospitalario: cicloserina, etionamida, levofloxacina, pirazinamida y kanamicina; 18 meses: cicloserina, etionamida, levofloxacina y pirazinamida. El tratamiento empírico, se diseña individualmente sobre la base de los antecedentes de tratamiento antituberculoso y con ayuda de los datos de estudio de vigilancia de farmacoresistencia, se ajusta para cada paciente al tener resultados de pruebas de sensibilidad de drogas antituberculosas por lo que no se escatiman esfuerzos para completar lo que el paciente recuerda del tratamientos pasados, con registros objetivos de los anteriores proveedores de asistencia sanitaria y una historia clínica detallada. El tratamiento individualizado, diseñado sobre la base de antecedentes de tratamiento antituberculoso y resultados de sensibilidad de drogas antituberculosas. ²⁸

El tratamiento de la multidrogo resistencia se divide en una fase inicial y una fase de continuación. Se establecen tratamientos con un medicamento inyectable y una fluoroquinolona durante la fase intensiva como núcleo del tratamiento y esquemas de 3 medicamentos de acuerdo a la sensibilidad establecida (Tabla 3.3); la duración recomendada de la administración del medicamento inyectable depende de la conversión del esputo (baciloscopia y cultivo). La recomendación mínima es mantener dichos medicamentos por lo menos 6 meses, al menos 4 meses después de la primera conversión del esputo. La duración recomendada del tratamiento depende de la conversión del esputo (baciloscopia y cultivo) con una recomendación de mantener el tratamiento al menos 18 meses tras la conversión del cultivo y en casos considerados como crónicos o con lesión pulmonar extensa se sugiere ampliarlo a 24 meses ^{4,28}

Tabla 3.2 Dosificación de los medicamentos antituberculosos para el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente

Grupo de medicamentos	Tipo de Medicamento	Medicamento	Abreviatura	Dosis diaria recomendada (mg/kg)
Grupo I	Antituberculosos orales de primera línea	Isoniazida	H	5 mg/po
		Rifampicina	R	10 mg/po
		Etambutol	E	15 mg/po
		Pirazinamida	Z	25 mg/po
Grupo II	Antituberculosos inyectables	Estreptomicina	S	15 mg/po
		Kanamicina	Km	15 mg/im
		Amikacina	Am	15 mg/im
		Capreomicina	Cm	15 mg/im
		Viomicina	Vm	
Grupo III	Fluroquinolonas	Ciprofloxacino	Cfx	25 mg/po
		Ofloxacino	Ofx	800 mg/po
		Levofloxacino	Lfx	1.000mg/po
		Moxifloxacino	Mfx	400 mg/po
Grupo IV	Bacteriostáticos orales, antituberculosos de segunda línea	Etionamida	Eto	15 mg/po
		Protionamida	Pto	15 mg/im
		Cicloserina	Cs	15 mg/im
		Terizidona	Trd	15 mg/im
		Ácido p-aminosalicílico	PAS	150 mg/po
		Tioacetazona	Th	150 mg/po
Grupo V	Antituberculosos con eficacia poco clara	Clofazimina	Cfz	
		Amoxicilina/Clavulanato	Amx/Clv	
		Claritromicina	Clr	
		Linezolid	Lzd	

Fuente: Dosificación de los medicamentos antituberculosos para el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en función del peso. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2,006

3.1.5.4.2 Tratamiento no farmacológico

La intervención quirúrgica en el tratamiento de la tuberculosis fue utilizada en gran escala en el siglo XIX, frecuentemente con colapso de la región del pulmón que contenía la lesión cavitaria. Sin embargo, con el advenimiento de la quimioterapia en 1940, esta práctica fue abandonada dada la alta proporción de curación obtenida con el tratamiento farmacológico.

Tabla 3.3 Tratamientos Indicados para farmacoresistencia

Resistencia	Tratamiento Sugerido	Duración
H-R	Z+E+Inyectable+ fluoroquinolona	18 meses
H-R (+/-S) y E o Z	E ó Z +Inyectable +fluoroquinolona +(+/- dos o más medicamentos del grupo 4)	18 meses
H (+/-S)	R+Z+E	6 a 9 meses
H y Z	R+E+ Fluoroquinolona	9-12 meses
H y E	R+Z+ Fluoroquinolona	9-12 meses
R	H+E+ Fluoroquinolona y 2 meses de Z	12-18 meses
R y E (+/-S)	H+Z+ Fluoroquinolona + inyectable	18 meses
R y Z (+/-S)	H+E+ Fluoroquinolona +inyectable	18 meses
H, E y Z (+/-S)	R + Fluoroquinolona + uno del grupo 4 + inyectable	18 meses

*H= isoniazida R=rifampicina E=etambutol Z=pirazinamina S=Estreptomina

Fuente: Tratamientos Indicados para farmacoresistencia sencilla y múltiple. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogoresistente. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2,006

La resección del tejido pulmonar afectado parece ser una buena alternativa como terapia adjunta en el tratamiento de la tuberculosis multi resistente en aquellos pacientes con lesiones pulmonares localizadas y dificultad en la consecución de los medicamentos de segunda línea. Ésta permitiría la disminución de la carga bacilar, principalmente, en aquellos pacientes con presencia de lesiones cavitarias, destrucción pulmonar con fibrosis y resistencia a los medicamentos de primera línea.^{1, 30}

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de investigación.

Investigación transversal, de tipo descriptivo.

4.2 Unidad de análisis.

- Unidad Primaria de muestreo: Historial clínico de pacientes con diagnóstico de Tb - MDR del Sanatorio Antituberculoso San Vicente del departamento de Guatemala y Hospital Nacional "Dr. Rodolfo Robles" del departamento de Quetzaltenango.
- Unidad de análisis: Datos generales, características clínicas y tipo de resistencia a medicamentos antituberculosos registrados en el historial clínico
- Unidad de información: Historial clínico de pacientes con diagnóstico de Tb - MDR del Sanatorio Antituberculoso San Vicente del departamento de Guatemala y Hospital Nacional "Dr. Rodolfo Robles" del departamento de Quetzaltenango.

4.3 Población y muestra.

Población: 194 casos de pacientes con diagnóstico de Tb-MDR atendidos en los centros de referencia de enero del 2,005 a diciembre de 2,015

Muestra: No se calculó muestra, se trabajó con la población completa

4.4 Selección de los sujetos de estudio.

4.4.1 Criterios de inclusión:

Se incluyó en el estudio todo expediente médico de paciente adolescente y adulto con Tb que reportó:

- Baciloscopías positivas luego de haber completado tratamiento con plan A, B y C o que haya presentado recaída, abandono o fallo terapéutico.
- Antibiograma positivo resistente a isoniazida y rifampicina, con o sin resistencia a otras drogas antituberculosas de primera línea.

4.4.2 Criterios de exclusión:

Se excluyó del estudio:

- Expedientes médicos de pacientes con sospecha de Tb - MDR pendiente de cultivo.
- Expediente deteriorado e ilegible.

4.5 Definición y operacionalización de las variables

Tabla 4.1 Definición y operacionalización de las variables

Macrovariable	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterios de Clasificación
Datos Generales	Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los animales o las plantas ³¹	Identidad sexual reportada en su historial clínico	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
	Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado. ³¹	Dato de edad cronológica reportado en la hoja de ingreso del paciente	Cuantitativa discreta	Razón	Años
	Lugar de residencia	Lugar donde se encuentra la vivienda principal en donde reside. ³¹	Dato del municipio y el departamento en donde vivía el paciente al momento de su ingreso hospitalario	Cualitativa Politómica	Nominal	Nombre del municipio y departamento donde reside el paciente
Características Clínicas	Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario ³²	Informe médico del paciente con diagnóstico o sospecha de Tb –MDR incluido en su historial clínico	Cualitativa Politómica	Nominal	Desnutrición Diabetes Mellitus VIH Otras Ninguna
	Fallo terapéutico	Condición en la cual el nivel plasmático del fármaco es insuficiente para generar el efecto terapéutico para el cual fue administrado, asociado generalmente a la farmacotécnica del	Paciente conocido por Tb que ha pasado por múltiples regímenes terapéuticos y sin embargo persiste con baciloscopías positivas.	Cualitativa Politómica	Nominal	- Diagnóstico previo de Tb -Abandono de tratamiento. -Recaída en la

		producto, aunque deben considerarse todos los factores dependientes del paciente, de la correcta administración y uso del medicamento, y las interacciones entre fármacos ⁴				enfermedad.
Resistencia bacteriana	Resistencia bacteriana	Capacidad de un agente infeccioso para crecer a mayores concentraciones de antibióticos que las cepas sensibles ³³	Resistencia reportada por medio de resultados de cultivos.	Cualitativa politómica	Nominal	Isoniazida Rifampicina Estreptomicina Etambutol Pirazinamina
Conclusión del caso	Conclusión del caso	Control estrecho de un paciente tras encontrarse bajo tratamiento médico ⁴	Conclusión del caso, registrado en el historial clínico.	Cualitativa politómica	Nominal	Egreso mejorado Egreso contraindicado Fugado Fallecido
Tipo de resistencia presentada	Tipo de resistencia presentada	Forma por la que se presenta la resistencia de la Tb a los fármacos. La Tb-MDR primaria surge en un paciente que no había recibido tratamiento. La resistencia secundaria aparece y evoluciona durante la práctica de un régimen inadecuado ¹	Tb-MDR con tratamientos antituberculosos previos o sin historia de tratamiento.	Cualitativa dicotómica	Nominal	-Tb – MDR primaria -Tb – MDR secundaria

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.

4.6.1 Técnica:

Se realizó una revisión sistemática y programada de los expedientes médicos de los pacientes con diagnóstico de Tb – MDR; posteriormente se trasladó la información requerida al instrumento de recolección de datos.

4.6.2 Procedimiento:

- Se entregó una carta de presentación del investigador al director médico o ejecutivo de cada hospital a estudio.
- Se aprobó el proyecto por parte de las autoridades de los hospitales a estudio.
- Se validó el instrumento de recolección de datos.
- Se buscaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Tb – MDR, por medio de la revisión de los resultados de antibiogramas del laboratorio del hospital a estudio a partir de enero de 2,005 a diciembre de 2,015, obteniendo de esta manera el número de registro
- Se identificaron los expedientes de pacientes con sospecha de Tb – MDR, los cuales no fueron parte del estudio.
- En el hospital San Vicente se utilizaron los expedientes del archivo del servicio de multidrogo resistencia, los cuales se revisaron y fueron llenadas las boletas de recolección de datos.
- En el hospital Rodolfo Robles, luego de la revisión de los libros de ingresos y egresos del servicio de multidrogo resistencia de enero de 2,005 a diciembre de 2,015
 - Se entregó el listado de los expedientes al encargado del archivo de los hospitales a estudio.
 - Se revisaron los expedientes en el archivo del hospital, con los cuales se llenó la boleta de recolección de datos.

4.6.3 Instrumento:

Para la realización del trabajo de campo de la presente investigación se utilizó la boleta de recolección de datos (VER ANEXO 11.1), la cual proporcionó la información necesaria para el logro de los objetivos de la investigación.

La boleta de recolección de datos consta de tres secciones: 1. Datos generales del ingreso hospitalario y del paciente. 2. Características clínicas del paciente. 3. Tipo de resistencia presentada.

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Procesamiento:

Se realizó un listado de todas las preguntas clasificando el tipo de datos, sobre cada una se enlistan las posibles respuestas y se les asignaron códigos. En el anexo 11.2 se encuentra el listado de código de respuesta utilizado en el estudio.

Tras la identificación de los expedientes médicos y de la verificación de los criterios de inclusión, se aplicó la boleta de recolección y posteriormente se elaboró una base de datos en Excel versión 2,010, la cual se digitó doblemente para reducir los errores en el llenado. Una vez completada dicha base se verificó la calidad y se estableció su exactitud, revisando que los datos fueran completos y coherentes.

4.7.2 Análisis de datos:

Se realizaron estadísticas descriptivas básicas en tablas bivariadas de la siguiente forma:

- Frecuencias simples del número de veces que se presentó una respuesta, específicamente para las variables nominales planteadas
- Porcentajes para expresar la proporción de respuestas en cada una de las variables nominales del estudio
- Se calculó para el caso de la edad, la media, mediana, y desviación estándar; de acuerdo a los datos recolectados se estableció la distribución de los intervalos con la regla de Sturges para intervalo de clase:
 - Ac: Amplitud de la clase
 - R: Rango
 - Nc: Número de clase
 - N: muestra

$$Ac = Nc/R$$

$$R = 1 + 3.33(\log^n)$$

$$Nc = \text{dato mayor} - \text{dato menor}$$

La distribución de pacientes por hospital, las características generales y el lugar de residencia se presentó en gráfica de barras.

4.8 Límites de la investigación

4.8.1 Obstáculos

- No es posible saber el número real de casos de Tb-MDR que continúan con el tratamiento en etapa ambulatoria, lo abandonaron u optaron por rechazarlo.
- No encontrar el historial clínico de los pacientes con diagnóstico establecido de Tb-MDR en condiciones adecuadas

4.8.2 Alcances

La información generada a partir del presente estudio permitió conocer aspectos concernientes a la epidemiología de la Tb-MDR, permitió establecer las regiones del país donde la prevalencia de Tb-MDR es mayor, los grupos etarios y el género más afectado, así como las comorbilidades más comunes de los casos tratados en estos hospitales; datos que podrán ser utilizados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y los Programas Nacionales de la Prevención de la Tuberculosis para mejorar e implementar programas y estrategias en salud enfocados a poblaciones específicas.

4.9 Aspectos éticos de la investigación.

4.9.1 Principios éticos generales

En esta investigación se revisaron los expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de Tb – MDR, los datos obtenidos son confidenciales, respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

4.9.2 Categorías de riesgo

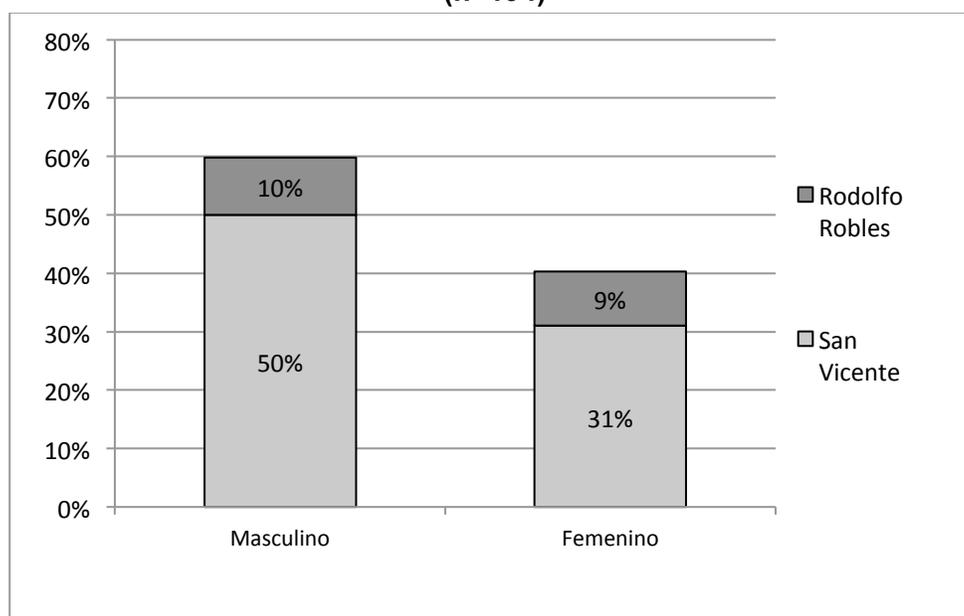
Debido a que en esta investigación se tomaron en cuenta sólo aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes a través de la revisión del expediente médico de los mismos, se clasifica dentro de la Categoría I de dicha declaración (sin riesgo para el paciente).

5 RESULTADOS

Se revisaron 194 expedientes médicos de pacientes con diagnóstico confirmado de Tb-MDR, de los que 157 pertenecen al Sanatorio Antituberculoso San Vicente y 37 al Hospital Nacional Rodolfo Robles y los resultados obtenidos se presentan de la siguiente manera:

- Características epidemiológicas
- Características clínicas
- Identificación del tipo de resistencia

Grafica 5.1 Distribución por sexo de los pacientes diagnosticados con Tb-MDR, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango (n=194)

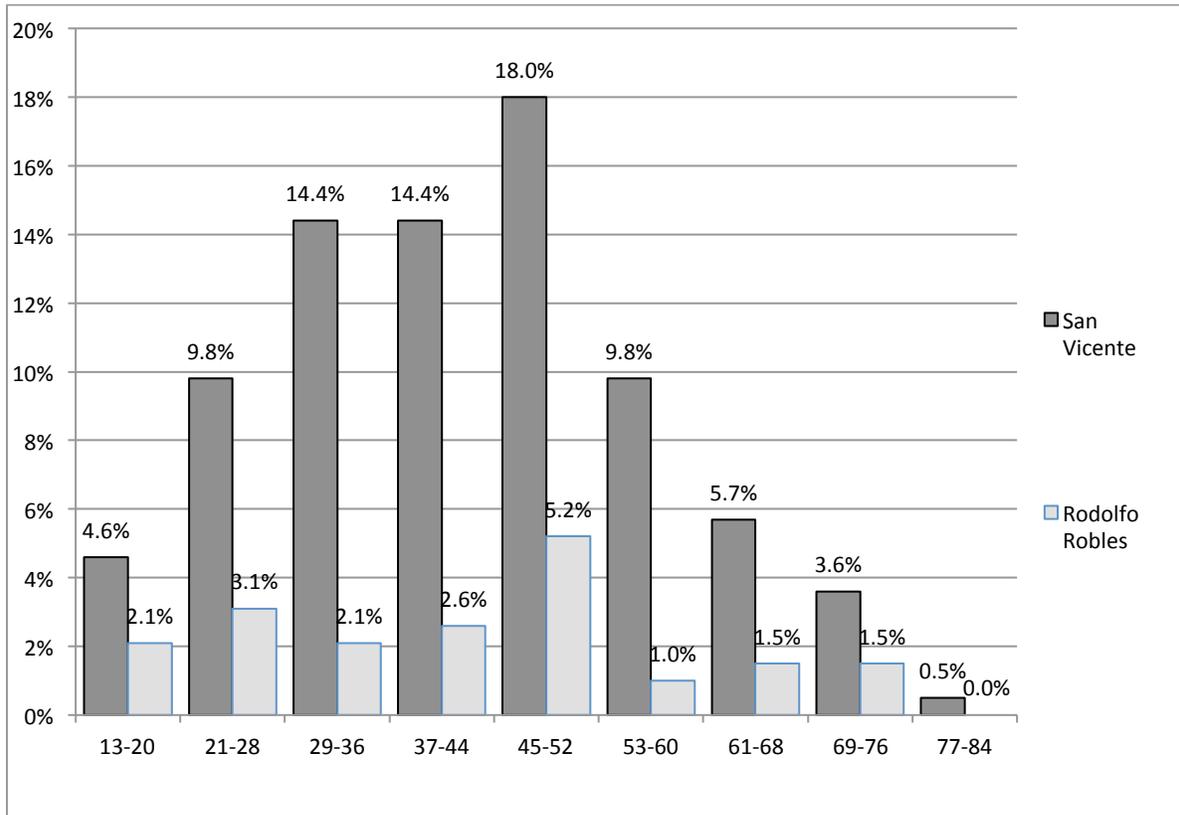


Fuente: Anexo 11.2. Tabla 11.1 Distribución de pacientes por hospital y características generales de los pacientes con Tb-MDR, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango

Interpretación:

Se establece una razón hombre-mujer de 10:6.

Gráfica 5.2 Distribución por edad de los pacientes diagnosticados con Tb-MDR, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango (n=194)

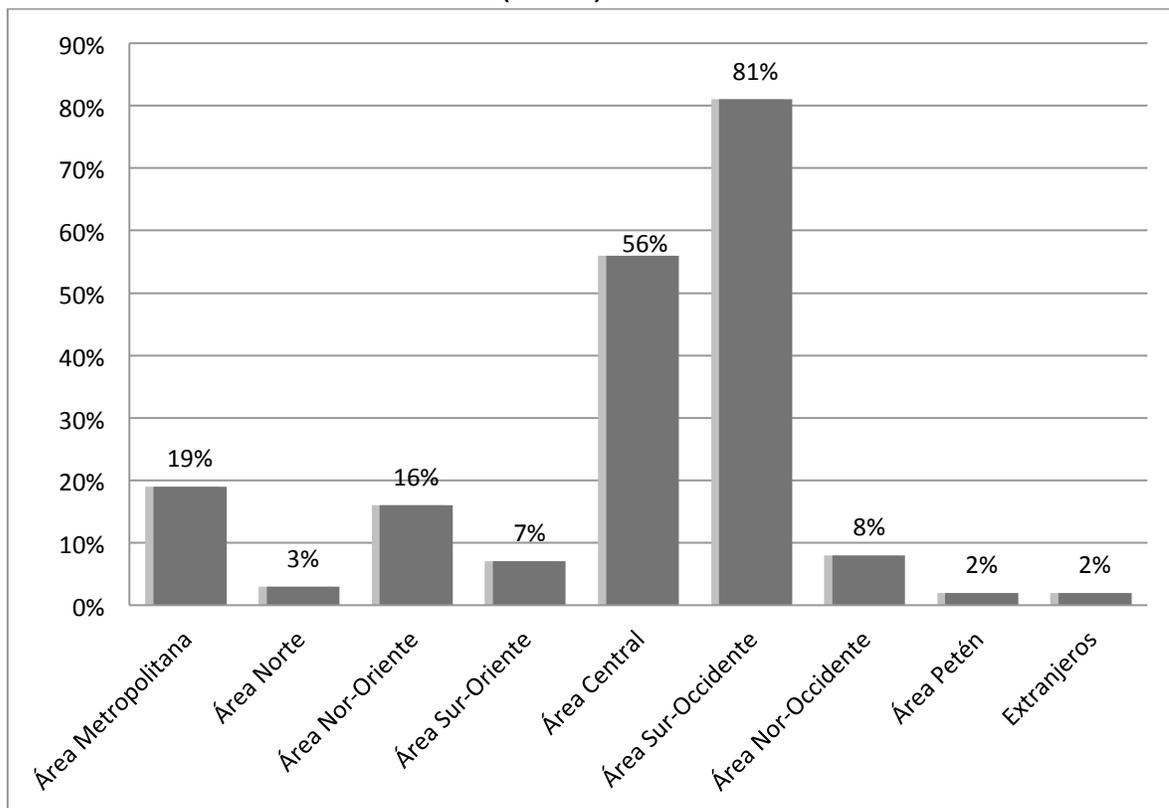


Fuente: Anexo 11.2. Tabla 11.1 Distribución de pacientes por hospital y características generales de los pacientes con Tb-MDR, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango

Interpretación:

Se establece la media de edad de diagnóstico de Tb-MDR de 42.11 años. Con una mediana de 42, una moda de 34, el intervalo con mayor frecuencia se encuentra entre los 29 y 52 años (56.70%).

Gráfica 5.3 Área de residencia de los pacientes diagnosticados con Tb-MDR, por áreas geográficas, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango (n=194)



Fuente: Anexo 11.2. Tabla 11.2 Distribución de pacientes con Tb-MDR por lugar de residencia, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango

Interpretación:

De las ocho regiones geográficas en las que se organiza el país se presentó con mayor frecuencia Tb-MDR en las regiones Central y Sur-Occidente; ambas representan un 70.62%, y están integradas por los departamentos de Quetzaltenango (8.76%), Retalhuleu (5.15%), San Marcos (17.52%), Suchitepéquez (9.79%), Totonicapán (0.52%), Escuintla (27.32%), Sacatepéquez (1.03%) y Chimaltenango (0.52%). De estos departamentos el municipio en el que se registró más frecuencia de Tb-MDR fue Escuintla (14.43%). Los departamentos en los que no se registraron pacientes con la enfermedad fueron El Quiché, Jalapa y Sololá. Se registraron 2 pacientes extranjeros, provenientes de México.

Tabla 5.1 Distribución de pacientes por hospital y características clínicas de los pacientes diagnosticados con Tb-MDR, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango (n=194)

Características clínicas	San Vicente	Rodolfo Robles	Total
	f (%)	f (%)	f (%)
Comorbilidades			
Desnutrición	46 (29.29)	7 (18.91)	53 (27.31)
Diabetes mellitus	67 (42.67)	7 (18.91)	74 (38.14)
VIH/SIDA	11 (7)	1 (2.70)	12 (6.18)
Otras *	30 (19.11)	2 (5.40)	32 (16.49)
Ninguna	32 (20.38)	24 (64.86)	56 (28.86)
Fallo Terapéutico			
Diagnóstico previo de Tb	157(100)	37 (100)	194 (100)
Abandono del tratamiento	31 (19.74)	6 (16.21)	37 (19.07)
Recaída en tuberculosis	105 (66.87)	32 (86.48)	137 (70.61)
Resistencia a medicamentos			
Isoniazida	142 (90.44)	35 (94.59)	177 (91.23)
Rifampicina	144 (91.71)	36 (97.29)	180 (92.78)
Estreptomicina	96 (61.14)	19 (51.35)	115 (59.27)
Etambutol	51 (32.48)	12 (32.43)	63 (32.47)
Pirazinamida	2 (1.27)	3 (8.10)	5 (2.57)
Conclusión del caso			
Egreso mejorado	119 (75.80)	29 (78.38)	148 (76.29)
Egreso contraindicado	26 (16.56)	3 (8.10)	29 (14.95)
Fugado	4 (2.55)	4 (10.82)	8 (4.12)
Defunción	8 (5.09)	1 (2.70)	9 (4.64)
TOTAL	157 (100.00)	37 (100.00)	194 (100.00)
Tipo de resistencia			
Primaria	43 (27.39)	3 (8.11)	46 (23.71)
Secundaria	114 (72.61)	34 (91.89)	148 (76.29)
TOTAL	157 (100.00)	37 (100.00)	194 (100.00)

*Entre las otras comorbilidades se incluyen hipotiroidismo (1.54%), alcoholismo (2.06%), drogadicción (0.51%), hipertensión arterial (1.55%), gastritis (6.18%), insuficiencia renal crónica (1.54%), anemia (2.57%)

6 DISCUSIÓN

En el período comprendido de 2,005 a 2,015 en los dos centros de referencia nacional, se evidenciaron 194 casos de tuberculosis multidrogo resistente (Tb-MDR) confirmados por patrón de sensibilidad, el panorama mundial estimado para el 2,014 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), documentó 480,000 nuevos casos con un rango de 360,000 a 600,000 a nivel mundial,² para Guatemala se estimó un total de 330 casos anuales;¹¹ lejos de ser alentador, ante un menor número de casos de lo reportado por OMS en el país, podría existir la posibilidad de grandes cantidades de pacientes que quedan en sub-registro.

De los 194 pacientes diagnosticados con Tb-MDR se estableció que por cada 10 hombres enfermos hubo 6 mujeres, a diferencia del Reino de Suazilandia en donde se realizó una encuesta nacional en el período 2,009-2,010 que evidenció la relación global de varón a mujer de 10:9²¹; en Guatemala existe predominio de género, podría deberse a las condiciones socioeconómicas y culturales que obligan al hombre en gran parte de los casos a ocuparse de actividades laborales migrando dentro del país, lo que dificultaría el cumplimiento de los tratamientos en fase ambulatoria.

Las guías de evaluación inicial indican que los pacientes deberán ser internados tras su diagnóstico en los hospitales de referencia nacional en el menor tiempo posible,⁴ sin embargo los intervalos de edad en los que se presenta con mayor frecuencia la enfermedad, comprenden a los adultos y adultos jóvenes entre los 29 y 52 años (56.39%), rangos etarios comprendidos en la población económicamente activa (a partir de los 15 años),³⁴ lo que sugeriría un factor para el rechazo del tratamiento, ya que al ser ingresados perjudican la economía familiar y dificulta el apego al seguimiento de la enfermedad.

De 100 pacientes diagnosticados con Tb-MDR, 7 son adolescentes, situación que refleja la vulnerabilidad de los programas de prevención de la enfermedad, ya que a corta edad, dichos pacientes han presentado resistencia a múltiples fármacos, por lo que existe la posibilidad de desarrollar en algún momento de la vida, cepas de tuberculosis extremadamente resistente.

La acentuación de la pobreza y un proceso de urbanización masivo poblacional, favorecen la transmisión de tuberculosis (Tb) más que antes;^{12, 15} de las 8 regiones geográficas en las que se organiza Guatemala se evidenció con mayor frecuencia Tb-MDR en las regiones Central y Sur-Occidente 137 casos (70.62%), siendo a nivel departamental Escuintla con 53 casos (27.32%) el departamento con mayor frecuencia, a diferencia de lo concluido en la tesis realizada en el 2,009 en 6 hospitales nacionales, el lugar de residencia con mayor cantidad de casos fue el departamento de Quetzaltenango con un 29% de los pacientes reportados.¹⁰ Esto podría deberse a que en Guatemala la región de la costa sur representa un área de gran movilización poblacional relacionada con las temporadas de cosecha, situación asociada al hacinamiento y estadía temporal en las comunidades, dificultando el seguimiento adecuado del tratamiento ambulatorio. No se puede establecer con exactitud si la ausencia de casos en los departamentos de Jalapa, El Quiche y Sololá se deba al adecuado control o a una notificación ineficiente.

Existen factores ligados a la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antituberculosos en determinados huéspedes, especialmente cuando coexisten comorbilidades, ya que pueden limitar su efectividad, lo que conlleva a la oportunidad del desarrollo de resistencia.¹⁵ La comorbilidad registrada con mayor frecuencia en ambos hospitales fue la diabetes mellitus (DM) 74 pacientes (38.14%); de igual forma en la tesis realizada entre los pacientes con multidrogo resistencia en Guatemala en el 2,009 en 6 hospitales nacionales la diabetes mellitus fue la más frecuente de las comorbilidades,¹⁰ la importancia de esta comorbilidad se evidencia en un estudio realizado en Corea, en el que un grupo de pacientes 239 (17.0%) que recibieron tratamiento para la Tb-MDR diagnosticados con DM fueron seguidos de 8 a 11 años, y se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y muerte el tener esta comorbilidad.¹⁹ Contrario a los datos manejados a nivel mundial, la comorbilidad de VIH se registró escasamente en esta población en 12 pacientes (6.18%), en el Reino de Suazilandia se realizó una encuesta nacional en el período 2,009-2,010 que reflejó que la comorbilidad de VIH positivos con Tb-MDR se encontraba en un 79,9% de los pacientes encuestados²¹ la OMS reporta que en pacientes con diagnostico de VIH se han documentado brotes de Tb-MDR, especialmente en países del este de Europa y el Sur de África la diferencia se debe a que Guatemala no se encuentra entre los países con alta prevalencia de VIH.¹⁸

La isoniazida y la rifampicina son los medicamentos bactericidas más potentes, contra todas las poblaciones de bacilos tuberculosos;²⁷ las resistencias reportadas en 194 pacientes, de mayor a menor frecuencia fueron: Rifampicina 180 (92.78%), isoniazida 177 (91.23%), estreptomycin 115 (59.27%), etambutol 63 (32.47%) y pirazinamida 5 (2.57%), la alta eficacia del régimen de 6 meses con rifampicina, desafortunadamente ha disminuido ya que el número de sujetos portadores de cepas resistentes a los fármacos se ha incrementado notablemente en los últimos 20–30 años;⁶ se puede evidenciar que en 1994 una tesis realizada en el hospital “Dr. Rodolfo Robles” de Quetzaltenango, determinó 49% de resistencia de M. tuberculosis a medicamentos antituberculosos de primera línea;⁷ 15 años después, en el 2,009 la tesis realizada en 6 hospitales nacionales describió resistencia a los medicamentos antituberculosos en el orden de frecuencia descendente: Isoniazida 42(100%), rifampicina 42 (100%), etambutol 35(83%), estreptomycin 30(71%) y pirazinamida 4(10%)¹⁰; por lo que podemos observar en la gran mayoría de los pacientes resistencia a rifampicina y/o isoniazida en más del 90%. La resistencia es un reto para la salud pública, ya que al valorar los costos de los tratamientos antituberculosos de primera línea (22 dólares³) contra los recomendados por la OMS para el tratamiento de Tb-MDR (entre 4.000 y 6.000 dólares³), se evidencia un mayor gasto por parte del sistema de salud.

La resistencia se genera progresivamente cuando se comienza a utilizar tratamiento antituberculoso en una comunidad; ^{14, 15} la aparición de Tb-MDR puede ocurrir debido al uso de la monoterapia, a que el paciente no ha tomado correctamente el tratamiento prescrito,¹ a debilidades en el programa de tuberculosis o a que los medicamentos son de mala calidad.²⁵ En los pacientes estudiados se consideró como una adecuada evolución del caso a más del 75% de egresos mejorados ya que refleja la eficacia de la etapa inicial de tratamiento, en la que tras haberse administrado esquemas de medicamentos antituberculosos intravenosos, al menos 4 meses después de la primera conversión del esputo, se egresa para dar seguimiento ambulatorio,^{4, 28} dentro de los límites de la investigación uno de los obstáculos establecidos fue que no es posible saber el número real de casos de Tb-MDR que continúan con el tratamiento en etapa ambulatoria, lo abandonan u optan por rechazarlo. Se documentó un 14.95% de pacientes que interrumpieron el tratamiento al solicitar egreso contraindicado a comparación de la tesis realizada en el 2,009 que describió 47%¹⁰ lo que evidencia que el porcentaje de abandono por egreso contraindicado en los 10 años del estudio se redujo.

Si se sospecha de resistencia a medicamentos antituberculosos, pero se desconoce la sensibilidad de los microorganismos, tras el uso de varios ciclos de tratamiento, la terapéutica debe instituirse con cuatro o cinco fármacos que incluyan dos o tres que el paciente no haya recibido en programas anteriores,²⁹ por lo que en este estudio la totalidad de los pacientes presentaron tratamiento previo al ser abordados con regímenes de primera y/o segunda línea de acuerdo a los antecedentes de tratamiento de cada caso. En estos pacientes se estableció que 37 (19.07%) presentaron abandono al tratamiento y 137 (70.62%) presentaron recaída en el tratamiento los cuales representan la población con resistencia secundaria 148 (76.29%). Se registran 46 pacientes (23.71%) con Tb-MDR primaria, considerada como pacientes sin historia de abandono o recaída; ⁹ a diferencia de una tesis realizada en el Hospital General San Juan de Dios en el 2,002 que identificó 4.7% de resistencia primaria a drogas antituberculosas; ⁸ el mayor número de casos de resistencia primaria, podría representar un aumento de portadores Tb-MDR.

La información recabada concerniente a la epidemiología de la Tb-MDR, la clínica y tipo de resistencia, establece regiones del país donde la prevalencia es mayor, los grupos etarios y el género más afectado, así como las comorbilidades asociadas más frecuentes y aspectos de la resistencia adquirida; información que abre campo hacia nuevas interrogantes, ya que cada una de estas variables, tiene una amplia variedad de factores que desencadenan o empeoran la enfermedad y que pueden abordarse en trabajos de investigación posteriores; tomando en cuenta que pueden existir limitaciones, como las encontradas en este estudio, como no poseer conocimiento real al momento de la etapa ambulatoria sobre seguimiento, abandono o rechazo, o no contar con la totalidad de los expedientes clínicos por deterioro, ausencia o falta de información, en trabajos futuros se debe considerar los sesgos en la información.

7. CONCLUSIONES

- 7.1. La relación hombre mujer de Tb-MDR es de 10:6, el grupo etario mayoritario esta comprendido entre los 45 a 62 años y cerca de la mitad de la población reside en los departamentos de la región suroccidental.
- 7.2. La comorbilidad asociada a Tb-MDR presentada en más de un tercio de la población fue la diabetes mellitus; 2 de cada 100 pacientes fallecieron durante la fase de tratamiento inicial, 8 de cada 10 egresaron con mejoría y presentaron resistencia a los fármacos en el siguiente orden descendente: Rifampicina, isoniazida, estreptomina, etambutol y pirazinamina.
- 7.3. Se presentó Tb-MDR primaria en 2 de cada 10 pacientes, y secundaria en 8 de cada 10.

8. RECOMENDACIONES

8.1 Al programa nacional de tuberculosis del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

- Capacitar eficazmente al personal de salud de los centros de primer nivel de atención respecto al adecuado manejo del paciente sintomático respiratorio captado por los servicios de salud, así como de sus contactos.
- Facilitar estrategias para explicar de forma clara y precisa a los pacientes diagnosticados, la dimensión de la multidrogo resistencia, el tratamiento, los efectos secundarios y la importancia de dar continuidad al tratamiento.
- Promover capacitaciones adecuadas al contexto de los contactos de los pacientes Tb-MDR, para que se explique a todos los miembros de la familia la magnitud de la enfermedad y el apoyo multidisciplinario que debe recibir el paciente en el curso del tratamiento.

8.2 Al personal medico y de enfermería de los Centros de Referencia Nacional, Hospital Rodolfo Robles y Sanatorio San Vicente:

- Adjuntar en los ingresos información relacionada con la historia de contactos y tratamientos previos e impulsar el llenado correcto del expediente medico, con el fin de unificar la información que ayuda a establecer el tipo de resistencia que se presenta.

8.3 A la Facultad de Ciencias Médicas:

- Informar al estudiantado de las áreas hospitalarias acerca de la gravedad de la multidrogo resistencia y de las medidas para reducir el contagio, principalmente a quienes tendrán contacto con pacientes con sospecha de tuberculosis multidrogo resistente.

9. APORTES

A través de la información generada en el presente trabajo se estableció el área geográfica, departamento y municipio con las frecuencias más altas de Tb-MDR presentadas en los últimos 10 años, información relevante para enfocar recursos económicos y humanos en áreas específicas. Además se determinaron factores clínicos y epidemiológicos como la edad, el sexo, las principales comorbilidades, fallos terapéuticos y resistencias, para coordinar la integración adecuada del equipo que será participe en el manejo de los casos.

Se expondrán los resultados en los centros de referencia nacional, se presentará el informe físico y digital, en la junta médica del Hospital Rodolfo Robles de Quetzaltenango y en la reunión del comité de Multidrogo resistencia del Sanatorio Antituberculoso San Vicente.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raviglione M, O'Brien R. Tuberculosis. En: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna 18ª ed. México: Mc Graw Hill; 2012
2. Araya P, Velasco M, Tognarelli J, Arias F, Leiva T, Scapatticio A, et al. Detección de mutaciones asociadas a cepas multidrogo resistente de Mycobacterium tuberculosis en Chile. Rev Med Chile. [en línea] 2011[citado 17 Feb 2016] 139: 467-473. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000400008
3. Médicos sin Fronteras. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Medicamentos para la tuberculosis resistente: bajo el microscopio. [en línea] 2ª ed. Ginebra, Suiza:MSF;2012. [citado 17 Feb 2016]. Disponible en: https://www.msfaaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/Tb/Docs/Tb_report_UTM_2_ESP_2012.pdf
4. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Regulación de los Programas de Atención a las Personas. Programa Nacional de Tuberculosis. Guía de manejo de tuberculosis fármaco-resistente en Guatemala. Guatemala: MSPAS; 2011.
5. Hagan J, Babcock H, Kirmani N. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. En: Foster C, Mistry N, Peddi P, Sharma S. Manual Washington de terapéutica médica 33ª ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
6. World Health Organization. Diagnosis, notification and treatment of rifampicin-resistant Tb. [en línea] Geneva: WHO; 2016. [actualizado 7 Oct 2015, citado 13 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/country/data/visualizations/en/>
7. Castillo HL. Tuberculosis: estudio prospectivo-descriptivo sobre resistencia inicial y adquirida de Mycobacterium tuberculosis a drogas antituberculosas en 200 pacientes del Hospital Rodolfo Robles. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 1994.
8. Jiménez Rodríguez AT. Susceptibilidad antibiótica y perfil genético de cepas de Mycobacterium tuberculosis aisladas de pacientes que acudieron al Hospital General San Juan de Dios durante el año 2002. [tesis Químico Bióloga]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2004.

9. Cuellar N, De Campollo E, Ayala N. Vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos en Guatemala. Guatemala: LNS; 2006.
10. Marroquín H, Lepe A, Huertas J, Thomas K, Alvarado J, Braun R. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes adultos y niños con diagnóstico y sospecha de tuberculosis multidrogo resistente [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2009. [citado 3 Feb 2016]. Disponible en:
http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8508.pdf
11. World Health Organization. Tuberculosis: perfiles de países, Guatemala. [en línea] Ginebra: OMS; 2016. [citado 13 Abr 2016]. Disponible en:
<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/es/>
12. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
13. Mireles O, Chiong O, Miranda M, Santos A. Comportamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Cubana Enfermer [en línea] 2002 Abr-Jun [citado 13 Abr 2016]; 18(2): 98-102 Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192002000200004
14. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Tuberculosis. Módulo introductorio: la tuberculosis como problema de salud. Guatemala: MSPAS; 2009.
15. Eduardo Ticona. Tuberculosis: ¿Se agotó el enfoque biomédico? Rev Peru Med Exp Salud Pública [en línea]. 2009 [citado 13 Abr 2016]; 26(3): 273-75. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n3/a01v26n3.pdf>
16. Castilla J, García M, Cenoz Irisarri F, Egüés N, Arriazu M, Barricarte A. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Navarra, 2006. An. Sist. Sanit. Navar. [en línea] 2007 [citado 13 Abr 2016]; 30 Suppl 2: 21-32. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007004400003
17. Ershova J, Volchenkov G, Kaminski D, Somova T, Kuznetsova T, Kaunetis N, et al. Epidemiology of primary multidrug-resistant tuberculosis, Vladimir region, Russia. [en línea]. Atlanta: CDC; 2,015 [citado 13 Abr 2016]. Disponible en:
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/11/15-0813_article
18. World Health Organization. Clinical guidance across the continuum of care: managing common coinfections and comorbidities. En: Consolidated guidelines on

- the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. [en línea] Geneva: WHO; 2013 [citado 13 Abr 2016]. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1
19. Kang Y, Kim S, Jo K, Kim H, Park S, Kim T, et al. Impact of diabetes on treatment outcomes and long-term survival in multidrug-resistant tuberculosis. *Respiration* [en línea] 2013 [citado 13 Abr 2016]; 86(6):472-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689646>
 20. Kidenya B, Webster L, Behan S, Kabangila R, Peck R, Mshana S, Ocheretina O, Fitzgerald D. Epidemiology and genetic diversity of multidrug-resistant tuberculosis in East Africa. *Tuberculosis (Edinb)* [en línea] 2013 Jan [citado 6 May 2016] 94(1):1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215798>
 21. Sánchez E, Dlamini T, Ascorra A, Rüsçh S, Demissie Z, Philippe T, et al. High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis, Swaziland, 2009–2010. [en línea] Atlanta: CDC; 2012 [citado 13 Abr 2016]. Disponible en: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/1/11-0850_article
 22. Nikolayevsky V, Brown T, Balabanova Y, Ruddy M, Fedorin I, Drobniewski F. Detection of mutations associated with isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Samara region, Russian Federation. *J Clin Microbiol* [en línea] 2004 [citado 29 Feb 2016]; 42(10): 4498-502. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC522290/>
 23. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston M, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*. [en línea] 1993 Mar [citado 29 Feb 2016]; 341: 647-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8095569>
 24. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Fondo Mundial de Lucha Contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria. Diagnóstico oportuno de casos mediante la investigación de los sintomáticos respiratorios. Guatemala: MSPAS; 2009.
 25. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. 5ª ed. Washington, D.C: OPS; 2011.
 26. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Fondo Mundial de Lucha Contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria. Acompañamiento y administración del tratamiento directamente observado. Guatemala: MSPAS; 2009.

27. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la tuberculosis, directrices para los programas nacionales. 2ª ed. Ginebra: OMS; 1997.
28. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente. Ginebra: OMS; 2006.
29. Petri W. Antibioticoterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo *mycobacterium avium* y la lepra. En Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica 11ª ed. España: Mc Graw Hill; 2008.
30. Treasure R, Seaworth B. Current role of surgery in Mycobacterium tuberculosis. Ann Thorac Surg [en línea] 1995 [citado 13 Abr 2016]; 59: 1405-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771818>
31. El pequeño Larousse ilustrado. México: Ediciones Larousse; 1997.
32. Diccionario de medicina. Barcelona, España: Océano Mosby; 1997.
33. Iañez E. Resistencia bacteriana a los antibióticos: Cursos de microbiología general. [en línea] Argentina: biologia.edu.ar; 2016 [citado 8 Mayo 2016]. Disponible en: http://www.biologia.edu.ar/microgeneral/micro-ianez/21_micro.htm
34. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta nacional de empleos e ingresos 1-2014. Guatemala: INE; 2014



11. ANEXOS

11.1 Instrumento de recolección de datos



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Unidad de Trabajos de Graduación



CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIDROGO RESISTENTE

(Boleta individual de recolección de datos)

Código. De Boleta: _____

No. De Registro Médico: _____ Fecha de ingreso hospitalario: _____

1. HOSPITAL: Sanatorio San Vicente _____ Hospital Rodolfo Robles _____

2. SEXO: Femenino (___) Masculino (___)

2 EDAD: _____

3 LUGAR DE RESIDENCIA:

Municipio: _____ Departamento: _____

4 COMORBILIDADES:

- a) Desnutrición: si (___) no (___)
- b) Diabetes mellitus: si (___) no (___)
- c) VIH/sida: si (___) no (___)
- d) Otros: si (___) no (___) cual: _____
- e) Ninguna

5 FALLO TERAPÉUTICO:

¿Presentó tratamiento previo de tuberculosis? SI (___) NO (___)

¿Presentó abandono del tratamiento?: SI (___) NO (___)

¿Presentó recaída en tuberculosis? SI (___) NO (___)

6 RESISTENCIA:

Subraye a qué medicamento presentó resistencia

- a) Isoniazida b) Rifampicina c) Estreptomina
- d) Etambutol e) Pirazinamina

7 CONCLUSIÓN DEL CASO:

Egreso mejorado (___) Egreso Contraindicado (___)

Fugado (___) Defunción (___)

8 DIAGNÓSTICO DE Tb:

Tb – MDR Primaria (___)

Tb – MDR secundaria (___)

11.2 Listado de código de respuesta de cada variable

Tabla 11.1 Listado de código de respuesta de cada variable

	Pregunta	Tipo de Variable	Código de respuesta
1	HOSP	Cualitativa	1. San Vicente 2. Rodolfo Robles
	REGMX	Cuantitativa	-
	FING	Cuantitativa	-
2	SEXO	Cualitativa	1. Femenina 2. Masculino
3	EDAD	Cuantitativa discreta	1. 13-20 años 2. 21-28 años 3. 29-36 años 4. 37-44 años 5. 45-52 años 6. 53-60 años 7. 61-68 años 8. 69-76 años 9. 77-84 años
4	LUGR	Cualitativa	1.Región Metropolitana 1.Guatemala 1. Guatemala 2. Villa Nueva 3. Mixco 4. Chiantla 5. Amatitlán 6. San Miguel Petapa 7. Villa Canales 2.Región Norte 1.Alta Verapaz 1. La Tinta 2.Baja Verapaz 1. Salamá 3.Región Nor-Oriente 1.El Progreso 1. El Júcaro 2.Chiquimula

			<ol style="list-style-type: none"> 1. Chiquimula 2. Jocotán
			<ol style="list-style-type: none"> 3. Zacapa <ol style="list-style-type: none"> 1. Huité
			<ol style="list-style-type: none"> 4. Izabal <ol style="list-style-type: none"> 1. Puerto Barrios 2. Morales 3. Livingston
			<ol style="list-style-type: none"> 4. Región Sur-Oriente <ol style="list-style-type: none"> 1. Jutiapa <ol style="list-style-type: none"> 1. Jalpatagua 2. Atescatempa 3. Quesada 2. Santa Rosa <ol style="list-style-type: none"> 1. Guazacapán 2. Nueva Santa Rosa 3. Barberena 4. Taxisco
			<ol style="list-style-type: none"> 5. Región Central <ol style="list-style-type: none"> 1. Chimaltenango <ol style="list-style-type: none"> 1. Tecpán 2. San Martín Jilotepeque 2. Sacatepéquez <ol style="list-style-type: none"> 1. Antigua Guatemala 3. Escuintla <ol style="list-style-type: none"> 1. Escuintla 2. Santa Lucía Cotzumalguapa 3. Tiquisate 4. La Gomera 5. Siquinalá 6. Nueva Concepción 7. San José 8. Masagua
			<ol style="list-style-type: none"> 6. Región Sur-Occidente <ol style="list-style-type: none"> 1. Quetzaltenango <ol style="list-style-type: none"> 1. Quetzaltenango

			<ul style="list-style-type: none"> 2.Génova 3.Salcajá 4.Coatepeque 2.Retalhuleu <ul style="list-style-type: none"> 1.Retalhuleu 2.Nuevo San Carlos 3.Champerico 4.El Asintal 5.San Martín Zapotitlán 3.San Marcos <ul style="list-style-type: none"> 1.Malacatán 2.San Pablo 3.Nuevo Progreso 4.El Tumbador 5.El Rodeo 6.Catarina 4.Suchitepéquez <ul style="list-style-type: none"> 1.Mazatenango 2.Santo Domingo 3.Cuyotenango 4.Santo Tomás la Unión 5.San Pablo Jocopilas 6.San Antonio Suchitepéquez 7.Pueblo Nuevo 8. Patulul 9. San Bernardino 10.San Juan Bautista 5.Totonicapán <ul style="list-style-type: none"> 1.Totonicapán 7.Región Nor-Occidente <ul style="list-style-type: none"> 1.Huehuetenango <ul style="list-style-type: none"> 1.Nentón 2.Jacaltenango 3.Cuilco 4.La Democracia 5.San Mateo Ixtatán
--	--	--	--

			8.Región Petén 1.Petén 1.Poptún 2.Sayaxché 99. Extranjero
5	COMOR	Cualitativa	1. Desnutrición 2. Diabetes Mellitus 3. VIH 4. Otras 5.Ninguna
6	FTERAP	Cualitativa	1. Diagnostico previo de Tb 2. Abandono de tratamiento. 3. Recaída en la enfermedad.
7	RESIS	Cualitativa	1. Isoniazida 2. Rifampicina 3. Estreptomina 4.Etambutol 5. Pirazinamina
8	CONC	Cualitativa	1. Egreso mejorado 2. Egreso contraindicado 3. Fugado 4. Fallecido
9	DX	Cualitativa	1. Tb – MDR Primaria 2. Tb – MDR secundaria

11.3 Resultados

Tabla 11.2 Distribución de pacientes por hospital y características generales de los pacientes con Tb-MDR, enero 2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango (n=194)

Características generales	San Vicente	Rodolfo Robles	Total
	frecuencia (%)	frecuencia (%)	frecuencia (%)
SEXO			
Masculino	97 (61.78 %)	19 (51.35)	116 (59.80)
Femenino	60 (38.22)	18 (48.64)	78 (40.20)
TOTAL	157 (100)	37 (100)	194 (100)
EDAD			
13-20	9 (5.73)	4 (10.81)	13 (6.70)
21-28	19 (12.10)	6 (16.21)	25 (12.89)
29-36	28 (17.83)	4 (10.81)	32 (16.50)
37-44	28 (17.83)	5 (13.51)	33 (16.70)
45-52	35 (22.29)	10 (27.04)	45 (23.19)
53-60	19 (12.10)	2 (5.40)	21 (10.82)
61-68	11 (7.02)	3 (8.11)	14 (7.21)
69-76	7 (4.45)	3 (8.11)	10 (5.15)
77-84	1 (0.65)	0 (0)	1 (0.52)
TOTAL	157 (100)	37 (100)	194 (100)

**Tabla 11.3 Distribución de pacientes con Tb-MDR por lugar de residencia, enero
2,005-diciembre 2,015 Guatemala-Quetzaltenango
(n=194)**

Área geográfica	Departamento	Municipio	f	%
1. Metropolitana	Guatemala	Guatemala	11	5.68
		Villa Nueva	3	1.56
		Mixco	1	0.52
		Chinautla	1	0.52
		Amatitlán	1	0.52
		San Miguel Petapa	1	0.52
		Villa Canales	1	0.52
Sub total			19	
2. Norte	Alta Verapaz	La Tinta	1	0.52
	Baja Verapaz	Salamá	2	1.02
Sub total			3	
3. Nor-Oriente	El Progreso	El Jícara	1	0.52
	Chiquimula	Chiquimula	2	1.02
		Jocotán	1	0.52
	Zacapa	Huité	1	0.52
	Izabal	Puerto Barrios	9	4.64
		Morales	1	0.52
		Livingston	1	0.52
Sub total			16	
4. Sur-Oriente	Jutiapa	Jalpatagua	1	0.52
		Atescatempa	1	0.52
		Quesada	1	0.52
	Santa Rosa	Guazacapán	1	0.52
		Nueva Santa Rosa	1	0.52
		Barberena	1	0.52
		Taxisco	1	0.52
Sub total			7	
5. Central	Chimaltenango	Tecpán	1	0.52
		San Martín Jilotepeque	1	0.52
	Sacatepéquez	Antigua Guatemala	1	0.52
	Escuintla	Escuintla	28	14.44
		Santa Lucía Cotzumalguapa	10	5.15
		Tiquisate	7	3.60
		La Gomera	2	1.02
		Siquinalá	2	1.02
		Nueva Concepción	2	1.02
		San José	1	0.52
Masagua	1	0.52		
Sub total			56	

Área geográfica	Departamento	Municipio	f	%
6.Sur-Occidente	Quetzaltenango	Quetzaltenango	2	1.02
		Génova	5	2.58
		Salcajá	2	1.02
		Coatepeque	8	4.12
	Retalhuleu	Retalhuleu	5	2.58
		Nuevo San Carlos	2	1.02
		Champerico	1	0.52
		El Asintal	1	0.52
		San Martín Zapotitlán	1	0.52
	San Marcos	Malacatán	20	10.30
		San Pablo	8	4.12
		Nuevo Progreso	3	1.56
		El tumbador	1	0.52
		El Rodeo	1	0.52
		Catarina	1	0.52
	Suchitepéquez	Mazatenango	6	3.09
		Santo Domingo	2	1.02
		Cuyotenango	2	1.02
		Santo Tomás la Unión	2	1.02
		San Pablo Jocopilas	1	0.52
		San Antonio Suchitepéquez	1	0.52
		Pueblo Nuevo	2	1.02
		Patulul	1	0.52
San Bernardino		1	0.52	
San Juan Bautista		1	0.52	
Totonicapán	Totonicapán	1	0.52	
Sub total			81	
7.Nor-Occidente	Huehuetenango	Nentón	1	0.52
		Jacaltenango	1	0.52
		Cuilco	1	0.52
		La Democracia	1	0.52
		San Mateo Ixtatán	4	2.07
Sub total			8	
8. Petén	Petén	Poptún	1	0.52
		Sayaxché	1	0.52
Sub total			2	
99. Extranjero	México	Ciudad Hidalgo	2	1.02
TOTAL			194	100