



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

“Factores de riesgo que incrementan el índice de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018”

AUTOR:

Villamar Landívar, Carlos Alberto

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

Villalba Correa, Franklin Patricio

Guayaquil, Ecuador

3 de mayo del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Villamar Landívar Carlos Alberto**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTOR (A)

f. _____
Villalba Correa, Franklin Patricio

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs

Guayaquil, a los tres días del mes de mayo del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Villamar Landívar, Carlos Alberto**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Factores de riesgo que incrementan el índice de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018**, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los tres días del mes de mayo del año 2020

EL AUTOR

f. 
Villamar Landívar, Carlos Alberto



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Villamar Landívar, Carlos Alberto**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Factores de riesgo que incrementan el índice de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los tres días del mes de mayo del año 2020

EL AUTOR:

f. 

Villamar Landívar, Carlos Alberto

REPORTE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document:	Tesis Carlos Villamar L.docx (D67756448)
Submitted:	4/7/2020 8:05:00 PM
Submitted By:	carlosvillamarlandivar@gmail.com
Significance:	0 %

Sources included in the report:

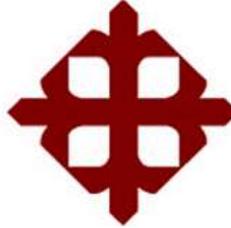
Instances where selected sources appear:

0

Carlos Alberto, Villamar Landívar

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis padres, en especial a mi madre que a lo largo de mi vida y mi carrera; me guio, me aconsejó y me apoyó para ser una gran persona y profesional, al resto de mi familia por su cariño incondicional, a los doctores del Hospital General Guasmo Sur por sus enseñanzas y consejos a lo largo del internado, a mis amigos y compañeros que siempre estuvieron ahí en todo momento, en los de felicidad y tristeza.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Villalba Correa, Franklin Patricio

TUTOR

f. _____

Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
DESARROLLO	4
CAPITULO 1: TUBERCULOSIS	4
<i>Etiología</i>	4
<i>Epidemiología</i>	4
<i>Patogénesis</i>	6
<i>Manifestaciones clínicas</i>	6
<i>Diagnóstico</i>	7
<i>Tratamiento</i>	9
<i>Complicaciones</i>	10
CAPITULO 2: TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE	11
<i>Epidemiología</i>	11
<i>Factores de riesgo</i>	12
<i>Mecanismos moleculares</i>	13
<i>Manejo terapéutico</i>	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES	23
RECOMENDACIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	34
TABLAS.....	34
GRÁFICOS.....	36

RESUMEN

La tuberculosis es un problema de salud pública que afecta a todo el mundo, sobre todo a países en vías de desarrollo como el nuestro. Aumentando cada día muchos más casos. **Objetivo:** Calcular la incidencia de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Recolección de datos de historias clínicas, del Hospital General Guasmo Sur; con el fin de establecer el diagnóstico de TB-MDR, ya que no se cuenta con un CIE-10 específico. **Resultados:** Se recolectaron datos de un total de 54 pacientes con diagnóstico de Tuberculosis multidrogoresistente. El 79% de pacientes correspondían al sexo masculino. El grupo etario de 51 a 70 años presentó el 48,1%. Los factores de riesgo: el abandono de tratamiento antifímico 92,5% p: 0.03, para pacientes con VIH + 12,9% p: 0.12; Diabetes mellitus 7,4% p: 0.28; y con el consumo de drogas ilícitas el 5,5% p: 0.223. Los pacientes padecieron de pérdida de peso 92,5%, hemoptisis 48,1%, febrícula o fiebre 35,1%, disnea: 33,3%, y tos en 22,2% de los pacientes. A los fármacos que se encontró resistencia: isoniazida y rifampicina 79,6% de los casos. **Conclusión:** Existe asociación significativa entre el abandono del tratamiento y el aumento de la incidencia de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente.

Palabras claves: Tuberculosis, multidrogoresistente, Tb – MDR.

ABSTRACT

Tuberculosis is a public health problem that affects the whole world, especially developing countries like ours. Increasing every day many more cases. **Objective:** Calculate the incidence of multidrug-resistant tuberculosis in patients treated at the General Hospital Guasmo Sur during 2018. **Materials and methods:** Observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study. Collection of data from medical records, from the General Hospital Guasmo Sur; in order to establish the diagnosis of MDR-TB, since there is no specific ICD-10. **Results:** Data were collected from a total of 54 patients diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis. 79% of patients were male. The age group from 51 to 70 years old presented 48.1%. Risk factors: abandonment of antitubercular treatment 92.5% p: 0.03, for patients with HIV + 12.9% p: 0.12; Diabetes mellitus 7.4% p: 0.28; and with the consumption of illicit drugs 5.5% p: 0.223. The patients suffered from weight loss 92.5%, hemoptysis 48.1%, fever or fever 35.1%, dyspnea: 33.3%, and cough in 22.2% of the patients. To the drugs that resistance was found: isoniazid and rifampicin 79.6% of the cases. **Conclusion:** There is a significant association between abandonment of treatment and the increased incidence of patients with multidrug-resistant tuberculosis.

Key words: Tuberculosis, multidrug-resistant, Tb - MDR.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis aún sigue siendo un problema de salud a nivel mundial (1), se estima que más de 1.7 billones de personas están infectadas con el bacilo M. Tuberculosis (2). Según la OMS en el 2018 existen más de 10 millones de personas infectadas en el mundo (3).

En Ecuador en el año 2018 se reportaron 6094 casos con una tasa de incidencia de 34.53 por cada 100.000 habitantes (4).

Con el uso indiscriminado de antibióticos, falta de apego al tratamiento y otros factores asociados se desarrolla la tuberculosis multirresistente (TB-MDR) (5).

El ministerio de salud pública (MSP) dirección nacional de vigilancia epidemiológica del ecuador registro un incremento de casos en los últimos años, 95 casos en el año 2013 y 252 casos en el año 2018 (4).

La tuberculosis tiene muchos factores de riesgos; tales como: terapia inadecuada, conformidad con el tratamiento, características del paciente o comorbilidades tipo diabetes mellitus (6,7), coinfección con VIH (8,9), transmisión nosocomial

El factor de riesgo principal y que se atribuye a la mayoría de los casos de multirresistencia es el mal apego al tratamiento (10).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Calcular la incidencia de Tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar características demográficas de población de estudio.
- Determinar los distintos factores de riesgo que conlleven al desarrollo de Tb-MDR.
- Describir datos clínicos de tuberculosis multidrogoresistente.
- Identificar a que drogas son resistentes.
- Relacionar los factores de riesgo con el aumento de Tb-MDR.

DESARROLLO

CAPITULO 1: TUBERCULOSIS

Etiología

La tuberculosis tiene como etiología a la *Mycobacterium Tuberculosis*, la cual pertenece al género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae* y al orden *Actinomycetaceae* (11).

El complejo *M. tuberculosis*, incluye al bacilo tuberculoso, *M. bovis* (resistente a pirazinamida, causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada) (12), *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii* y *M. orygis*.

Son de morfología variable, de tipo bacilar, rectos o cocoides, no forman esporas, ni cápsula. Se caracterizan por tener una envoltura celular compuesta por un núcleo de macromoléculas unidas entre sí (peptidoglicano, arabinogalactano y ácidos micólicos) y un lipopolisacárido. Gracias a estas características no suelen captar la tinción de Gram, (Gram positivos débiles), la resistencia a este cambio de color con el ácido alcohol se clasifica como bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), actuando de manera indirecta en su lento metabolismo, retrasando su desarrollo en medios sólidos, y propiedades inmunológicas usadas para el diagnóstico serológico de las *Mycobacterium* (13).

Epidemiología

A nivel mundial, se estima que 10.0 millones (alrededor del 25 por ciento de la población mundial) de personas enfermaron de tuberculosis en 2018, un número que se ha mantenido estable en los últimos años (3).

La epidemiología de la tuberculosis varía enormemente entre países, de menos de cinco a más de 500 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año, con un promedio mundial de alrededor de 130 casos.

La pobreza, el VIH y la resistencia a los medicamentos son los principales contribuyentes al resurgimiento de la epidemia mundial de tuberculosis (14). Se estima que hubo 1.2 millones de muertes por tuberculosis entre las personas VIH negativas en 2018, y 251.000 muertes adicionales entre las personas VIH positivas. A nivel mundial, la tasa de mortalidad por TB cayó un 42% entre 2000 y 2018 (1).

La tuberculosis afecta a personas de ambos sexos en todos los grupos de edad, pero la carga más alta está en los hombres mayor o igual a 15 años, que representaron el 57% de todos los casos de tuberculosis en 2018. En comparación, las mujeres representaron el 32% y los niños menores a 15 años el 11%. La mayoría de los casos de tuberculosis en 2018 ocurrieron en las regiones del sudeste asiático (44%), África (24%) y el Pacífico occidental (18%). Ocho países representaron dos tercios del total mundial: India (27%), China (9%), Indonesia (8%) (15).

En Ecuador en el año 2018 se reportaron 6094 casos con una tasa de incidencia de 34.53 por cada 100.000 habitantes, incluyendo casos nuevos y antes tratados. Desde el año 2012 los casos nuevos de tuberculosis van en incremento, desde 4.903 casos en el año 2014 hasta 5.960 en el año 2018. Las Provincias con mayor incidencia son: en primer lugar, Guayas con el 55.03% que corresponde a 3.354 casos, en segundo lugar, El Oro con 444 casos que constituye el 7.28% y, en tercer lugar, Los Ríos con 367 casos. La posible explicación de este aumento es por la existencia de poblaciones vulnerables, personas con bajos recursos económicos e individuos con enfermedades como los infectados por VIH, diabéticos, entre otros. El grupo de edad más afectado es de 25 a 34 años que representa el 25% del total de casos seguido del grupo entre 15 a 24 años que constituye el 20.54% y en tercer lugar se encuentra el grupo entre 35 a 44 años que corresponde al 16.85% del total de casos (4).

Patogénesis

La transmisión de la tuberculosis ocurre cuando el organismo viaja en aerosol durante la tos de un paciente infectado e inhalado por un nuevo huésped (16). Algunas cepas podrían transmitirse más fácilmente que otras sin embargo los factores del huésped pueden tener un papel fundamental en la transmisión (17).

El desarrollo de la enfermedad es una función de la inmunocompetencia del huésped; por ejemplo, las personas con VIH tienen un mayor riesgo de progresar a su forma activa (18). Aunque, el desarrollo de la enfermedad también es un reflejo de la evolución de *M. tuberculosis* como patógeno.

Después de la inhalación, los macrófagos atrapan a las bacterias. Sucede una serie de interacciones complejas con el huésped, que incluyen un retraso en el inicio de la inmunidad, se reclutan más macrófagos en el sitio, las células T específicas comienzan a acumularse y formando un granuloma(19).

La inmunología celular de la respuesta del huésped a la infección tuberculosa se ha revisado ampliamente (20). Sin embargo, la falta de comprensión de la naturaleza de la inmunidad protectora contra la tuberculosis se destacó por el fracaso de un gran ensayo de vacuna. Necesario para comprender por qué la mayoría de las personas nunca desarrollan la enfermedad (13). Con la BCG (Bacilo-Calmette-Guérin) podría proporcionar información adicional de su patogénesis (21).

Manifestaciones clínicas

La tuberculosis primaria es un término que describe una nueva infección o la enfermedad activa en un huésped previamente no infectado (22).

Infección primaria asintomática: no tienen síntomas o signos que sugieran tuberculosis. Las personas con un mayor riesgo de reactivación son los que padecen de tuberculosis latente.

Enfermedad primaria sintomática: Fiebre, dolor pleurítico o retroesternal, derrame pleural, síntomas más raros incluyeron fatiga, tos, artralgia y faringitis. Hallazgos radiográficos: tuberculosis pulmonar primaria, la radiografía de tórax suele ser normal. Los cambios radiográficos comunes incluyen adenopatía hiliar, derrame pleural e infiltrados pulmonares.

Síntomas generales: la fiebre suele ser de bajo grado al inicio, pero depende de la progresión de la enfermedad. Es clásicamente diurno y con pico en la noche, suelen ocurrir sudores nocturnos. La tos puede estar ausente o leve al principio. A medida que la enfermedad progresa, la tos se vuelve más continúa produciendo esputo amarillo o verdoso y ocasionalmente con sangre. La disnea puede ocurrir en el contexto de un compromiso parenquimatoso extenso, derrames pleurales o un neumotórax. La anorexia y el malestar son características comunes de la enfermedad avanzada (23).

Diagnóstico

Para el diagnóstico oportuno de tuberculosis se incluyen métodos imagenológicos y estudios de laboratorio (20,24,25).

La radiografía de tórax es útil para la evaluación del paciente con sospecha de tuberculosis, sintomático y con factores de riesgo. La tuberculosis pulmonar se presenta clásicamente con infiltración focal de los lóbulos superiores o inferiores, puede ser unilateral o bilateral. Las cavitaciones pueden estar presente, y la inflamación y la destrucción del tejido pueden producir fibrosis con agrandamiento de los ganglios linfáticos hilares y mediastínicos. En algunos casos, puede no presentar el aspecto radiográfico clásico. Las infiltraciones se pueden visualizar en otras regiones pulmonares, con o sin adenopatía hiliar, tuberculoma, pequeñas lesiones fibronodulares o derrames pleurales. La tomografía computarizada de tórax es más útil para identificar procesos parenquimatosos y nodales tempranos o sutiles. La resonancia magnética puede demostrar linfadenopatía intratorácica, derrames pericárdicos y pleurales (26).

Las pruebas microbiológicas incluyen frotis de bacilo ácido resistente, cultivo de micobacterias y pruebas moleculares (27).

Para las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos incluyen exámenes basados en cultivos y pruebas moleculares. Las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos basadas en cultivos convencionales son el Gold Standard para el diagnóstico de tuberculosis multidrogo-resistente (28). Las pruebas moleculares tienen un tiempo de respuesta más rápido y son útiles para guiar las decisiones iniciales con respecto a la terapia hasta que esté disponible el cultivo definitivo (29).

Frotis de bacilo ácido resistente: es una herramienta de diagnóstico de tuberculosis más rápida y económica (30). Los frotis pueden prepararse directamente a partir de muestras clínicas o de preparaciones concentradas. El esputo debe ser de buena calidad y al menos 3 ml de volumen(31).

Cultivo de micobacterias: se deben cultivar todas las muestras clínicas sospechosas. La sensibilidad es del 80% y especificidad del 98%. Importante para las pruebas de susceptibilidad a medicamentos y la identificación de especies.

Pruebas moleculares: detectan el ADN del complejo M. tuberculosis y las mutaciones asociadas con la resistencia a los medicamentos. Todas las pruebas moleculares de resistencia a los medicamentos deben confirmarse mediante cultivo (32).

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAA) pueden detectar genes que codifican resistencia a ciertos medicamentos. Deben usarse para el diagnóstico rápido en pacientes con sospecha de tuberculosis. Las dos pruebas aprobadas por la FDA son: Amplificación para la detección directa del complejo Mycobacterium. (MTD) y la prueba Xpert MTB / RIF. Sin embargo, estas pruebas no reemplazan al frotis y cultivo (33).

Un resultado negativo de NAA no es suficiente para excluir la presencia de TB activa o resistencia a los medicamentos. Es apropiado solo para fines de

diagnóstico inicial y no puede usarse para monitorear la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento para la erradicación de la infección consiste en prevenir la transmisión, recaída de la enfermedad y el desarrollo de la resistencia a medicamentos (20).

La terapia antituberculosa consta de dos fases: una fase intensiva seguida de una fase de continuación; la mayoría de los pacientes reciben seis meses de tratamiento (fase intensiva de dos meses y fase de continuación de cuatro meses) (34).

Se prefiere la terapia diaria a la terapia intermitente para reducir el riesgo de recaída y resistencia a los medicamentos.

Los medicamentos de primera línea son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Deben administrarse simultáneamente para sincronizar las concentraciones séricas máximas y optimizar el resultado. Las fluoroquinolonas son alternativas que deben usarse solo para pacientes con intolerancia a los medicamentos o resistencia a los de primera línea (35).

Los pacientes suelen demostrar una mejoría clínica dentro de días o semanas después de comenzar el tratamiento adecuado. La falta de mejoría clínica debe provocar una evaluación adicional (36).

La fase de continuación generalmente consta de dos medicamentos (isoniazida y rifampicina) administrados durante al menos cuatro meses adicionales, durante un total de seis meses.

Durante el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, se debe obtener esputo para cultivo hasta que dos muestras consecutivas sean negativas. Es importante para evaluar el riesgo de recaída y para determinar la duración de la fase de continuación (37).

En el momento de la finalización de la fase de continuación del tratamiento, se puede obtener una radiografía de tórax para proporcionar una línea de base con la que se puedan comparar los exámenes posteriores (38).

Los fármacos antituberculosos de primera línea asociados con la hepatotoxicidad son isoniazida, rifampicina y pirazinamida. La rifampicina puede estar asociada a un patrón colestásico, con elevaciones de bilirrubina y fosfatasa alcalina; La isoniazida y la pirazinamida con elevaciones de transaminasas séricas (39).

Complicaciones

Las complicaciones pulmonares de la tuberculosis ocurren generalmente durante la fase de reactivación.

Hemoptisis: mayor frecuencia durante la tuberculosis activa. Muchos pacientes con hemoptisis tienen frotis positivo y cavitaciones. El sangrado es de pequeño volumen. La hemoptisis masiva es una complicación rara (40). Las fuentes incluyen a la arteria pulmonar, las arterias bronquiales, las arterias intercostales y otros vasos que irrigan el pulmón.

Neumotórax: antes de la disponibilidad de la terapia antituberculosa, el neumotórax espontáneo era una complicación frecuente y peligrosa. Desde la disponibilidad de la terapia, se ha informado de neumotórax espontáneo en aproximadamente el 1% de los pacientes hospitalizados. Parece ser el resultado de la ruptura de una cavidad periférica o de un foco caseoso subpleural con licuefacción en el espacio pleural (41).

Bronquiectasia: puede desarrollarse después de la tuberculosis primaria o reactivación y asociarse con hemoptisis. Después de la infección primaria de tuberculosis, la compresión extrínseca de un bronquio por ganglios agrandados puede causar dilatación bronquial distal a la obstrucción. En la reactivación de la tuberculosis, la destrucción progresiva y la fibrosis del parénquima pulmonar pueden conducir a una dilatación bronquial localizada.

Shock séptico: Las manifestaciones son similares al shock séptico bacteriano. La probabilidad de supervivencia es extremadamente baja (42). La enfermedad extrapulmonar se puede observar en más del 50% de los casos.

Malignidad: Se cree que la tuberculosis aumenta el riesgo de cáncer de pulmón a través de la inflamación pulmonar crónica y la fibrosis, pero no se ha establecido una relación causal (43). La infección de TB puede causar una respuesta inmune profunda y prolongada del huésped, con células inflamatorias en el pulmón que producen extensas cascadas de señalización de citocinas, prostaglandinas y proteasas destructoras de tejidos que se han implicado en el daño del ADN que conduce a la carcinogénesis.

CAPITULO 2: TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE

El M. tuberculosis es resistente a uno de los fármacos de primera línea: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol o estreptomina (44). La tuberculosis multidrogo-resistente (TB-MDR) es resistente al menos a la isoniazida y la rifampicina (45). Tuberculosis ampliamente resistente a los medicamentos (TB-XDR) cuando compromete a la isoniazida, la rifampicina, cualquier fluoroquinolona, aminoglucósidos o ambos (46). Y existe la tuberculosis totalmente resistente a los medicamentos (TB-TDR) resistente a todos los medicamentos probados localmente (47).

Resistencia primaria: ocurre en un paciente que nunca ha recibido terapia antituberculosa. Resistencia secundaria: durante o después del tratamiento en personas que previamente hayan tenido tuberculosis sensible (5).

Epidemiología

Globalmente, en el 2018, la OMS estimó que había aproximadamente 558,000 casos de TB-MDR en todo el mundo (3). De los que recibieron tratamiento solo alrededor del 52% de los pacientes fueron considerados curados (48). Los países con el mayor número de casos son: China, India, Rusia (49–52).

En Ecuador, los casos de TB-MDR han ido incrementado en los últimos años. De 95 casos registrados en el año 2013 hasta 252 casos en el año 2018. El Centro de Referencia Nacional de Micobacterias - Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación, a partir del año 2018 incorporó a su cartera de servicios pruebas de sensibilidad para los medicamentos de primera y segunda línea, esto ha permitido mejorar la detección de resistencias y a su vez el incremento en la identificación de los casos drogo resistentes (4).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para TB-MDR incluyen episodios previos de tratamiento de la tuberculosis, hallazgos clínicos o radiográficos progresivos durante el tratamiento de la tuberculosis, residencia o viaje a una región con alta prevalencia, o exposición a un individuo con sospecha de TB-MDR (53,54).

Cada paciente con tuberculosis alberga una población mixta de organismos con resistencia natural a varios medicamentos (6). Tal resistencia ocurre por mutación espontánea dentro del genoma del organismo a medida que se replican (55). La selección de estos organismos resistentes se producirá si solo se usa un medicamento en el tratamiento, por resistencia intrínseca a cualquier medicamento dado.

El desarrollo de TB-MDR se ve favorecido por un curso de tratamiento inadecuado, la epidemia mundial de VIH ha alimentado la propagación de TB-MDR al crear un gran reservorio de personas inmunodeprimidas que tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad (56,57).

Los errores de prescripción por parte de médicos sin experiencia en el cuidado de pacientes con tuberculosis pueden exacerbar los problemas asociados con la resistencia (58).

Las diferencias individuales en la farmacocinética pueden conducir al desarrollo de resistencia. Una dosis dada no conduce a perfiles idénticos de concentración-tiempo en todos los pacientes, y la variabilidad

farmacocinética a un solo fármaco en un régimen se asocia significativamente con el fracaso de la terapia en pacientes con resistencia farmacológica adquirida (59). La concentración alcanzada por una dosis particular se determina en parte por la fisiología del paciente, los alelos genéticos que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo de los medicamentos, las consideraciones dietéticas, la administración concomitante de medicamentos y las comorbilidades (60).

La propagación de cepas resistentes a los medicamentos parece depender tanto de su aptitud como de su diversidad. El riesgo de infección con cepas resistentes a los medicamentos puede amplificarse en regiones donde existe una inmunidad cruzada entre los grupos de cepas.

Se han notificado varios brotes nosocomiales de TB-MDR, principalmente en hospitales y prisiones (61). La mayoría de los casos ocurrieron en individuos infectados por el VIH, y la mortalidad reportada es alta en todas las series.

Mecanismos moleculares

Conocer los mecanismos por el cual existe resistencia es importante para el diseño de nuevos medicamentos, el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico rápido para terapia personalizada y creación de nuevas estrategias terapéuticas (62).

La resistencia a isoniazida puede conferirse por alteraciones en los genes *katG* o *inhA* (63). Las mutaciones en estos genes representan hasta el 90% de la resistencia (64). Se demostró que la delección o mutación en el gen de la catalasa (*katG*) es responsable del 10 al 25% de los casos de resistencia a la isoniazida (65,66). La evidencia sólida favorece al gen *inhA*. Ya que codifica una proteína reductasa transportadora de acilo-enoilide, que participa en la síntesis del ácido micólico, componente importante de la pared celular de las micobacterias. La regulación excesiva de *inhA* puede abrumar la capacidad inhibitoria de la isoniazida, y las mutaciones en el gen

pueden evitar la unión a la isoniazida, por lo tanto, provocar resistencia a los medicamentos (67).

La rifampicina es la piedra angular del tratamiento farmacológico, por lo que la resistencia a la rifampicina prolonga y complica la terapéutica (68). Se cree que la rifampicina actúa contra *M. tuberculosis* al unirse a la ARN polimerasa, lo que resulta en interferencia con la transcripción y la prolongación del ARN. Se ha encontrado que las mutaciones en el gen *rpoB*, que codifica la cadena beta de la ARN polimerasa micobacteriana, causando resistencia clínica a la rifampicina (69).

La pirazinamida es un profármaco que se convierte en su forma activa, ácido pirazinoico, por la enzima pirazinamidasa. La resistencia se debe a varias mutaciones en el gen *pncA*, que codifica esta enzima (70).

El etambutol inhibe la biosíntesis de la pared celular micobacteriana. La resistencia al etambutol en aproximadamente el 60 por ciento de los organismos se debe a la alteración del gen *embB* (71). El aumento de la producción de arabinosil transferasa disminuye los efectos del etambutol (72).

La estreptomycinina actúa inhibiendo la traducción del ARNm microbiano. La resistencia es conferida por mutaciones en los genes *rpsL* y *rrs*, que afectan la proteína ribosómica S12 (73). La estreptomycinina no puede inhibir la síntesis de proteínas en micobacterias con estas alteraciones en la estructura ribosómica (74).

Manejo terapéutico

El tratamiento puede ser difícil y se debe tener en cuenta varios factores: como resultados de susceptibilidad, resistencia cruzada, uso previo de agentes antituberculosos, efectos adversos y toxicidad, disponibilidad y costo de medicamentos y monitoreo de medicamentos (75).

La OMS en el 2019 emitió directrices consolidadas para el tratamiento de la TB-MDR (76), incluida la guía emitida en diciembre de 2018 que prioriza el uso de agentes orales sobre los inyectables para el tratamiento de adultos con TB-MDR (77). Las cuales dan su recomendación para un régimen prolongado compuesto enteramente de agentes orales.

El seguimiento del tratamiento es difícil porque los planes son prolongados y emplean medicamentos con efectos adversos desfavorables (78).

Las opciones para el tratamiento de la TB-MDR incluyen un régimen individualizado (totalmente oral de al menos 18 meses) o, un régimen estandarizado (combinación oral e inyectables con duración de 9 a 12 meses) (79).

El régimen individualizado, primera fase o intensiva que es durante mínimo 6 meses después del cultivo de esputo, seguida por la fase de continuación durante 15 a 17 meses según la respuesta del paciente (80). La fase intensiva consiste en la administración de al menos cuatro medicamentos, incluye el uso de una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina), bedaquilina y linezolid. Priorizando el uso de agentes orales sobre los agentes inyectables. Si no hay bedaquilina disponible, se puede usar un agente inyectable como la amikacina o estreptomicina. Fase de continuación son los mismos medicamentos, todos de administración por vía oral, durante 15 a 17 meses después de la conversión evaluado mediante cultivo de esputo (81).

Régimen estandarizado o corto: fase intensiva con los siguientes medicamentos: dosis altas de isoniazida, etambutol, pirazinamida, moxifloxacina, kanamicina y clofazimina (82). La duración puede extenderse a seis meses dependiendo de los resultados del cultivo. Fase de continuación: con duración de cinco meses, con medicamentos de toma diaria: etambutol, pirazinamida, moxifloxacina y clofazimina (83).

El régimen acortado puede no ser aplicable, donde existen pacientes con tratamiento previo y que la TB-MDR es común (84). Los pacientes que no responden al régimen acortado o desarrollan intolerancia a un medicamento componente deben ser tratados con el régimen más largo (85,86).

Un cultivo de esputo positivo ≥ 3 meses después del inicio del tratamiento debe impulsar la búsqueda de una explicación (incumplimiento del tratamiento, medicamentos inapropiados o incorrectos, malabsorción, o aparición de resistencia secundaria a los medicamentos) (87).

El fracaso del tratamiento se refiere a cultivos positivos después de cuatro meses de terapia antituberculosa. Debe generar preocupación por la resistencia a los medicamentos que se administra en el momento en que se lo diagnostica (88).

Los factores asociados con el éxito del tratamiento en estudios previos incluyen: Duración de la terapia mínimo 18 meses, terapia observada, uso de fluoroquinolona sin tratamiento previo, entre otros. (89).

Los factores asociados con resultados desfavorables incluyen: Género masculino, mala adherencia, falta de aumento de peso, frotis de positividad en el momento del diagnóstico, resistencia a las fluoroquinolonas, coinfección por VIH (90).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, midiendo las variables del estudio y describiendo los factores de riesgo de los enfermos. Para la recolección de datos se revisó de manera autorizada cada historia clínica, emitidas por el Departamento de Tecnología Investigación y Comunicación en Salud (TICS) del Hospital General Guasmo Sur, con el fin de establecer el diagnóstico de TB-MDR, ya que no se cuenta con un CIE-10 específico. Se realizó el análisis de los datos en el programa estadístico IBM SPSS. Las variables fueron analizadas en base a su frecuencia y representadas en gráficos de barras en el generador de gráficos nativo del programa. Se realizó el análisis de la prueba de T de student. Las correlaciones entre la presencia de los factores de riesgo y la incidencia de tuberculosis multidrogoresistente, fueron realizadas con las herramientas de Chi-cuadrado, obteniendo el valor p.

Criterios de selección

Los pacientes seleccionados fueron individuos de ambos géneros mayores de 18 años, atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el periodo de enero 2018 a diciembre 2018 que hayan desarrollado TB-MDR. Describiendo los factores de riesgo y a que medicamento presentan resistencia

Criterios de inclusión:

- Mayores a 18 años
- Pacientes con diagnóstico de TB-MDR
- Resistencia al menos a un fármaco antituberculoso

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar

Universo y Muestra

El universo estuvo conformado por un total de 422 pacientes (egresados vivos y fallecidos), correspondientes a los diagnósticos CIE-10: A15.0 – A15.9. De este grupo se excluyeron 368 pacientes por no cumplir criterios de inclusión, obteniendo una población de 54 personas.

Variables

Variables	Definición	Tipo	Resultado
Edad	Tiempo de vida contado desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	18 – 30 31 – 50 51 – 70 > 70
Genero	Características que distinguen a hombres de mujeres	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Factores de riesgo	Rasgo o exposición que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad	Cualitativa nominal politómica	Abandono de tratamiento VIH (+) Diabetes Mellitus Consumo de drogas
Cuadro clínico	Conjunto de síntomas y signos.	Cualitativa nominal politómica	Pérdida de peso Febrícula Hemoptisis
Medicamento resistente	Medicamento al cual existe resistencia	Cualitativa nominal	Isoniazida Rifampicina Etambutol Pirazinamida

RESULTADOS

El estudio realizado en el Hospital General Guasmo Sur de la ciudad de Guayaquil, se obtuvieron los siguientes resultados: Se recolectaron datos de un total de 54 pacientes con diagnóstico de Tuberculosis multidrogoresistente, calculando una incidencia del 12,7% de pacientes con TB – MDR.

En relación con el sexo 43 (79%) pacientes correspondían al sexo masculino, mientras que el 11 (21%) restante fueron pacientes de sexo femenino ($p < 0,05$)

En cuanto a las edades se dividió por grupos: pacientes registrados con edades de 18 a 30 años fueron 3 (5,5%), de 31 a 50 años 13 (24%) pacientes, de 51 a 70 años 26 (48,1%), y para el grupo de mayores a 70 años se recabaron 12 (22,2%) personas.

Para los factores de riesgo se revisó detalladamente los antecedentes personales de importancia: en cuanto al tratamiento 40 pacientes lo abandonaron, equivalentes al 90,7 %; pacientes con antecedente de VIH positivo: 7 (12,9%), Diabetes mellitus: 4 (7,4%), consumidores de drogas: 3 (5,5%) afectados.

Se presentaron los siguientes signos y síntomas: 50 pacientes padecieron pérdida de peso, correspondiendo al 92,5%; se reportaron 26 (48,1%) pacientes con hemoptisis, 19 (35,1%) mostraron febrícula o fiebre; disnea: 18 (33,3%), y tos en 12 (22,2%) pacientes

A los fármacos que se encontró resistencia: isoniazida 4 casos, rifampicina 7 pacientes y a ambos fármacos 43 pacientes equivalente al 79,6% de casos con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente.

Relacionando los siguientes factores de riesgo se obtuvieron resultados: para el abandono de tratamiento antifímico 92,5 % con un $p = 0.03$, para

pacientes con VIH + (12,9%) valor $p = 0.12$; Diabetes mellitus 7,4% con valor $p = 0.28$; y con el consumo de drogas ilícitas el 5,5% valor $p = 0.223$.

DISCUSIÓN

La tuberculosis tiene una gran repercusión en América del Sur, el alto índice de casos la convierten en un problema de salud pública (3,14,15). La tuberculosis multidrogoresistente cada vez es más frecuente en nuestro país, la Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control reportó 95 casos en el año 2013 a diferencia del año 2018 que fueron 252 casos, existiendo realmente un aumento a cada año (4). En esta investigación en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018 se reportaron 54 nuevos casos de Tb – MDR. Siendo el 21,6 % de todos los casos a nivel nacional.

El grupo mas afectado es el masculino, con 79% de la población estudiada, coincidiendo con los datos reportados en el Ecuador por parte de la OMS correspondiente al 72% con una proporción de 2.3 hombres por cada mujer (91).

El boletín anual de tuberculosis del Ecuador concluye que el grupo de edad mas afectado es el de 25 a 35 años representando el 25% de todos los casos, a diferencia de este trabajo, el cual, el grupo etario mas afectado es el de pacientes con un rango de edad de 51 a 70 años con un 48,1% del estudio (4).

Existen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de Tb – MDR. Uno de ellos es el abandono de tratamiento, según estudios realizados en Perú, aproximándose a nuestra población, las relaciones existentes a la mala toma o el abandono de los medicamentos de primera línea hace que se genere resistencia (9,10). Dando severidad al presente estudio, demostrando que el abandono de tratamiento es el factor de riesgo más frecuente 90,7% y existiendo asociación para el desarrollo de Tb – MDR ($p = 0.03$)

En un estudio realizado en el Hospital de Infectología de Guayaquil se describió que existen 24 de 164 nuevos casos con VIH positivo más Tb – MDR en el año 2018, con una incidencia del 14,6%; demostrando la relación existente con inmunosupresión y el desarrollo de la enfermedad, aunque en

nuestra población no tenga una relación significativa ($p = 0.12$), los diferentes estudios lo certifican, dado como demostrado la asociación (92).

Las manifestaciones clínicas más comunes en la tuberculosis multidrogoresistente son la pérdida de peso, diaforesis, hemoptisis y disnea (22,23). En la población estudiada se demuestra que el signo con más frecuencia fue la pérdida de peso con un 92,5%, seguido de la hemoptisis que se reportaron 26 casos equivalente al 48,1%.

La rifampicina y la isoniazida son las drogas que mayor resistencia, con el 79,6% de todos los casos con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente. A nivel nacional se reporta de manera similar, estos dos fármacos son los responsables de la mayor frecuencia de resistencia (4).

CONCLUSIONES

Existe asociación significativa entre el abandono del tratamiento y el aumento de la incidencia de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente. Además de estar relacionada con los casos que producen inmunosupresión. La incidencia de Tuberculosis multidrogoresistente fue del 12,7%, más frecuente en el sexo masculino junto al grupo etario de pacientes entre 51 a 70 años. La isoniazida y la rifampicina tuvieron los valores mas elevados de resistencia farmacológica.

RECOMENDACIONES

Es necesario el seguimiento de los pacientes con tuberculosis, para garantizar su adecuada toma de medicamentos.

Evitar que pacientes con inmunosupresión tales como diabetes y VIH positivo estén en contacto con personas de altas sospecha de tuberculosis.

Concientizar a las personas sobre cuan necesario es el apego al tratamiento, para no desarrollar su resistencia.

REFERENCIAS

1. C Robert Horsburgh, Jr, MD. Epidemiology of tuberculosis. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2019.
2. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. octubre de 2016;13(10):e1002152.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. 17 Oct 2019.
4. Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control. Tuberculosis. Boletín Anual. 2018.
5. Neil W Schluger, MD. Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2018.
6. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar J-W. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. J Infect. diciembre de 2018;77(6):469-78.
7. Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, López-Meza S, Aranda-Álvarez M, Díaz-Ornelas DE, Hernández-Segura MG, et al. Diabetes and Other Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in a Mexican Population with Pulmonary Tuberculosis: Case Control Study. Arch Med Res. febrero de 2015;46(2):142-8.
8. Ávalos Rodríguez AC, Imán Izquierdo FJC, Virú Loza MA, Cabrera Rivero J, Zárate Robles AE, Meza Monterrey MC, et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. An Fac Med. 13 de octubre de 2014;75(3):233-6.
9. Romero H, Mercedes R. Factores de Riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes del Centro de Salud San Cosme - La Victoria. 2016 y 2017. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2018 [citado 27 de agosto de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1406>
10. Rivera O, Benites S, Mendigure J, Bonilla CA. Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú. Biomédica. 1 de agosto de 2019;39(Supl. 2):44-57.
11. Clinical update. Tuberculosis. Nurs Stand R Coll Nurs G B 1987. 24 de febrero de 2016;30(26):17.

12. Pérez-Barragán E, Manjarrez-Tellez B. Tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*, a re-emerging infection? *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* octubre de 2017;55(5):635-40.
13. Lee W Riley, MD. Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2019.
14. Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione MC. Tuberculosis: Epidemiology and Control. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 1 de noviembre de 2014 [citado 28 de octubre de 2019];6(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4235436/>
15. Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* junio de 2018;39(03):271-85.
16. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in Adults and Children. Pathogenesis [Internet]. Springer; 2015 [citado 11 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344406/>
17. Pathophysiology of Tuberculosis: An Update Review | PharmaTutor. [citado 11 de noviembre de 2019]; Disponible en: <http://www.pharmatutorjournal.com/index.php/pt/article/view/506>
18. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1).
19. Cardona P-J. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* enero de 2018;36(1):38-46.
20. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *The Lancet.* marzo de 2016;387(10024):1211-26.
21. Matsumiya M, Satti I, Chomka A, Harris SA, Stockdale L, Meyer J, et al. Gene Expression and Cytokine Profile Correlate With Mycobacterial Growth in a Human BCG Challenge Model. *J Infect Dis.* 1 de mayo de 2015;211(9):1499-509.
22. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet.* abril de 2019;393(10181):1642-56.
23. Anton Pozniak, MD. Clinical manifestations and complications of pulmonary tuberculosis. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2019.
24. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primer.* 27 de 2016;2:16076.

25. Pai M, Nicol MP, Boehme CC. Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5).
26. Restrepo CS, Katre R, Mumbower A. Imaging Manifestations of Thoracic Tuberculosis. *Radiol Clin North Am*. mayo de 2016;54(3):453-73.
27. Azadi D, Motallebirad T, Ghaffari K, Shojaei H. Mycobacteriosis and Tuberculosis: Laboratory Diagnosis. *Open Microbiol J*. 2018;12:41-58.
28. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de enero de 2017;64(2):e1-33.
29. John Bernardo, MD. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2019.
30. Law YN, Jian H, Lo NWS, Ip M, Chan MMY, Kam KM, et al. Low cost automated whole smear microscopy screening system for detection of acid-fast bacilli. *PloS One*. 2018;13(1):e0190988.
31. Bayot ML, Sharma S. Acid Fast Bacteria. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 21 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537121/>
32. Rakotosamimanana N, Rabodoarivelo MS, Palomino JC, Martin A, Razanamparany VR. Exploring tuberculosis by molecular tests on DNA isolated from smear microscopy slides. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. marzo de 2017;56:248-52.
33. Yan L, Xiao H, Zhang Q. Systematic review: Comparison of Xpert MTB/RIF, LAMP and SAT methods for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tuberc Edinb Scotl*. enero de 2016;96:75-86.
34. Rabahi MF, Silva Júnior JLR da, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tuberculosis treatment. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. diciembre de 2017;43(6):472-86.
35. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntoumi F, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e183-98.
36. Johnston JC, Campbell JR, Menzies D. Effect of Intermittency on Treatment Outcomes in Pulmonary Tuberculosis: An Updated

Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 01 de 2017;64(9):1211-20.

37. Rockwood N, du Bruyn E, Morris T, Wilkinson RJ. Assessment of treatment response in tuberculosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(6):643-54.
38. Degen T, Bregenzer T. [The treatment of tuberculosis]. *Praxis.* 13 de abril de 2016;105(8):457-61.
39. Bouazzi OE, Hammi S, Bourkadi JE, Tebaa A, Tanani DS, Soulaymani-Bencheikh R, et al. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors. *Pan Afr Med J.* 2016;25:167.
40. Rajamannar KV, Kilaru H, Aravelly S, Gudipati AR, Kilaru SC. Massive hemoptysis from Rasmussen's aneurysm in active pulmonary tuberculosis; A case report of successful treatment with bronchial artery embolization. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:277-9.
41. Kwas H, Zendah I, Ghedira H. Spontaneous pneumothorax secondary to tuberculosis. *Tunis Med.* abril de 2017;95(4):276-9.
42. Mishra R, Patel HK, Singasani R, Vakde T. Tuberculosis septic shock, an elusive pathophysiology and hurdles in management: A case report and review of literature. *World J Crit Care Med.* 11 de septiembre de 2019;8(5):72-81.
43. Cukic V. The Association Between Lung Carcinoma and Tuberculosis. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* junio de 2017;71(3):212-4.
44. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 15 de marzo de 2017;
45. Soini H, Vasankari T. [MDR tuberculosis]. *Duodecim Laaketieteellinen Aikakauskirja.* 2014;130(16):1599-605.
46. Rahman MA, Sarkar A. Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB): A daunting challenge to the current End TB Strategy and policy recommendations. *Indian J Tuberc.* julio de 2017;64(3):153-60.
47. Parida SK, Axelsson-Robertson R, Rao MV, Singh N, Master I, Lutckii A, et al. Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies. *J Intern Med.* abril de 2015;277(4):388-405.
48. Velayati AA, Farnia P, Farahbod AM. Overview of drug-resistant tuberculosis worldwide. *Int J Mycobacteriology.* diciembre de 2016;5 Suppl 1:S161.

49. Lu Z, Jiang W, Zhang J, Lynn HS, Chen Y, Zhang S, et al. Drug resistance and epidemiology characteristics of multidrug-resistant tuberculosis patients in 17 provinces of China. *PloS One*. 2019;14(11):e0225361.
50. Mvelase NR, Balakrishna Y, Lutchminarain K, Mlisana K. Evolving rifampicin and isoniazid mono-resistance in a high multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis region: a retrospective data analysis. *BMJ Open*. 6 de noviembre de 2019;9(11):e031663.
51. Meshkov I, Petrenko T, Keiser O, Estill J, Revyakina O, Felker I, et al. Variations in tuberculosis prevalence, Russian Federation: a multivariate approach. *Bull World Health Organ*. 1 de noviembre de 2019;97(11):737-745A.
52. Nasiri MJ, Heidary M, Goudarzi H, Tabarsi P. Trends in multidrug-resistant tuberculosis in Tehran, Iran: an analysis of published data. *GMS Hyg Infect Control*. 2019;14:Doc11.
53. Smaoui Fourati S, Mzid H, Marouane C, Kammoun S, Messadi-Akrout F. [Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology and risk factors]. *Rev Pneumol Clin*. agosto de 2015;71(4):233-41.
54. Jimma W, Ghazisaeedi M, Shahmoradi L, Abdurahman AA, Kalhori SRN, Nasehi M, et al. Prevalence of and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Iran and its neighboring countries: systematic review and meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. junio de 2017;50(3):287-95.
55. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni V do V, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 27 de abril de 2017;51(0):41.
56. Tembo BP, Malangu NG. Prevalence and factors associated with multidrug/rifampicin resistant tuberculosis among suspected drug resistant tuberculosis patients in Botswana. *BMC Infect Dis*. 6 de septiembre de 2019;19(1):779.
57. Dlamini NC, Ji D-D, Chien L-Y. Factors associated with isoniazid resistant tuberculosis among human immunodeficiency virus positive patients in Swaziland: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 20 de agosto de 2019;19(1):731.
58. Aibana O, Bachmaha M, Krasiuk V, Rybak N, Flanigan TP, Petrenko V, et al. Risk factors for poor multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine. *BMC Infect Dis*. 07 de 2017;17(1):129.

59. Rumende CM. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis. *Acta Medica Indones.* enero de 2018;50(1):1-2.
60. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, Mat Jeab MZ, Bin Alwi Z, Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries.* 29 de octubre de 2015;9(10):1076-85.
61. Crudu V, Merker M, Lange C, Noroc E, Romancenco E, Chesov D, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* diciembre de 2015;19(12):1520-3.
62. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *Arch Toxicol.* julio de 2016;90(7):1585-604.
63. Smaoui S, Siala M, Hadj Fredj S, Kammoun S, Marouane C, Hachicha S, et al. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to isoniazid. *Int J Mycobacteriology.* diciembre de 2016;5 Suppl 1:S151.
64. Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2016;45:474-92.
65. Srivastava G, Tripathi S, Kumar A, Sharma A. Molecular investigation of active binding site of isoniazid (INH) and insight into resistance mechanism of S315T-MtKatG in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberc Edinb Scotl.* 2017;105:18-27.
66. Pimentel AL, de Lima Scodro RB, Caleffi-Ferracioli KR, Siqueira VLD, Campanerut-Sá PAZ, Lopes LDG, et al. Mutations in catalase-peroxidase KatG from isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates: insights from molecular dynamics simulations. *J Mol Model.* abril de 2017;23(4):121.
67. Liu L, Jiang F, Chen L, Zhao B, Dong J, Sun L, et al. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China. *Emerg Microbes Infect.* 16 de noviembre de 2018;7(1):183.
68. Nasiri MJ, Zamani S, Pormohammad A, Feizabadi MM, Aslani HR, Amin M, et al. The reliability of rifampicin resistance as a proxy for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review of studies from Iran. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* enero de 2018;37(1):9-14.

69. Huang H, Zhang Y, Li S, Wang J, Chen J, Pan Z, et al. Rifampicin Resistance and Multidrug-Resistant Tuberculosis Detection Using Xpert MTB/RIF in Wuhan, China: A Retrospective Study. *Microb Drug Resist* Larchmt N. junio de 2018;24(5):675-9.
70. Rahman A, Ferdous SS, Ahmed S, Rahman SMM, Uddin MKM, Pholwat S, et al. Pyrazinamide Susceptibility and *pncA* Mutation Profiles of *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Bangladesh. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9).
71. Rezaei F, Haeili M, Mohajeri P, Hashemi Shahraki A, Imani Fooladi AA, Zahednamazi F, et al. Frequency of mutational changes in the *embB* among the ethambutol-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Iran. *J Infect Dev Ctries*. 28 de abril de 2016;10(4):363-8.
72. Cuevas-Córdoba B, Juárez-Eusebio DM, Almaraz-Velasco R, Muñiz-Salazar R, Laniado-Laborin R, Zenteno-Cuevas R. Mutation at *embB* codon 306, a potential marker for the identification of multidrug resistance associated with ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. septiembre de 2015;59(9):5455-62.
73. Khosravi AD, Etemad N, Hashemzadeh M, Khandan Dezfuli S, Goodarzi H. Frequency of *rrs* and *rpsL* mutations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Iranian patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;9:51-6.
74. Arjomandzadegan M, Gravand S. Analysis of *rpsL* and *rrs* genes mutations related to streptomycin resistance in Mdr and Xdr clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberk Ve Toraks*. 2015;63(4):235-42.
75. Gómez-Ayerbe C, Vivancos MJ, Moreno S. [Multidrug-resistant tuberculosis: current epidemiology, therapeutic regimens, new drugs]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. septiembre de 2016;29 Suppl 1:35-8.
76. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. [Internet]. 2019 [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517/>
77. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Internet]. WHO. Disponible en: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/guideline-update2018/en/>
78. Cox V, Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: should different standards be applied?

Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 01 de 2017;21(12):1211-3.

79. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB, and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 de junio de 2019;28(152).
80. Lange C, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Brighenti S, Diacon AH, DiNardo AR, et al. Perspectives for personalized therapy for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *J Intern Med.* 28 de mayo de 2018;
81. Chang K-C, Nuermberger E, Sotgiu G, Leung C-C. New drugs and regimens for tuberculosis. *Respirol Carlton Vic.* 2018;23(11):978-90.
82. Varaine F, Guglielmetti L, Huerga H, Bonnet M, Kiria N, Sitienei JK, et al. Eligibility for the Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen: Ambiguities in the World Health Organization Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de octubre de 2016;194(8):1028-9.
83. Weyer K, Falzon D, Jaramillo E. Towards all-oral and shorter treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 1 de octubre de 2018;96(10):667-667A.
84. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Lond Engl.* 18 de junio de 2016;387(10037):2486-7.
85. Ahmad Khan F, Gelmanova IY, Franke MF, Atwood S, Zemlyanaya NA, Unakova IA, et al. Aggressive Regimens Reduce Risk of Recurrence After Successful Treatment of MDR-TB. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de 2016;63(2):214-20.
86. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* marzo de 2017;49(3):1600803.
87. Kaul G, Kapoor E, Dasgupta A, Chopra S. Management of multidrug-resistant tuberculosis in the 21st century. *Drugs Today Barc Spain* 1998. marzo de 2019;55(3):215-24.
88. Vasava MS, Nair SG, Rathwa SK, Patel DB, Patel HD. Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Tuberc.* enero de 2019;66(1):12-9.
89. Fan Y-M, Ding S-P, Bao Z-J, Wu L-M, Zhen L-B, Xia Q, et al. Prognostic factors for treatment success in patients with multidrug-resistant

tuberculosis in China. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 01 de 2018;22(3):300-5.

90. Javaid A, Ullah I, Masud H, Basit A, Ahmad W, Butt ZA, et al. Predictors of poor treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* junio de 2018;24(6):612-7.
91. OMS. Estimaciones para la carga de TB y de TB-MDR - Ecuador [Internet]. Disponible en: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=EC&outtype=html&LAN=ES
92. Toral Santos SE. Incidencia de tuberculosis multidrogo-resistente en pacientes VIH positivos. *Hospital de Infectología.* 2018;

ANEXOS

TABLAS

n= 54	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	43	79
Femenino	11	21
Grupo etario		
18 – 30 años	3	5,56
31 – 50 años	13	24,07
51 – 70 años	26	48,14
> 70 años	12	22,22

Tabla 1. Descripción general de pacientes con Tb-MDR

n= 54	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Factores de riesgo		
Abandono de tratamiento	40	90,7
VIH (+)	7	12,9
Diabetes mellitus	4	7,4
Consumidor de drogas	3	5,5

Tabla 2. Factores de riesgo en pacientes con Tb-MDR

n= 54	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Cuadro clínico		
Pérdida de peso	50	92,5
Hemoptisis	26	48,1
Febrícula	19	35,1
Disnea	18	33,3
Tos	12	22,2

Tabla 3. Cuadro clínico en pacientes con Tb-MDR

n= 54	Frecuencia (#)	Porcentaje (%)
Fármaco		
Isoniazida	4	7,4
Rifampicina	7	12,9
Isoniazida - Rifampicina	43	79,6

Tabla 4. Resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes con Tb-MDR

GRÁFICOS

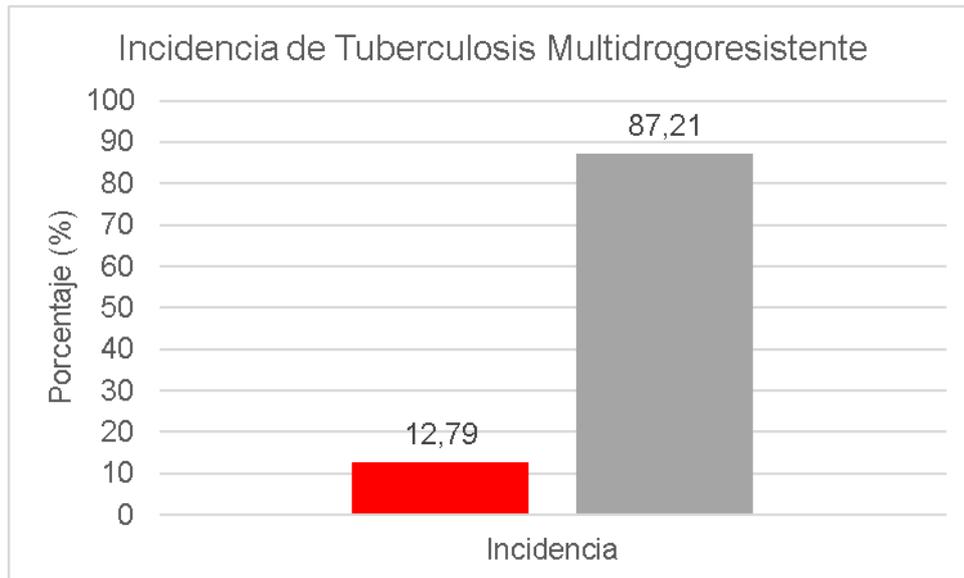


Gráfico 1. Incidencia de Tuberculosis Multidrogoresistente

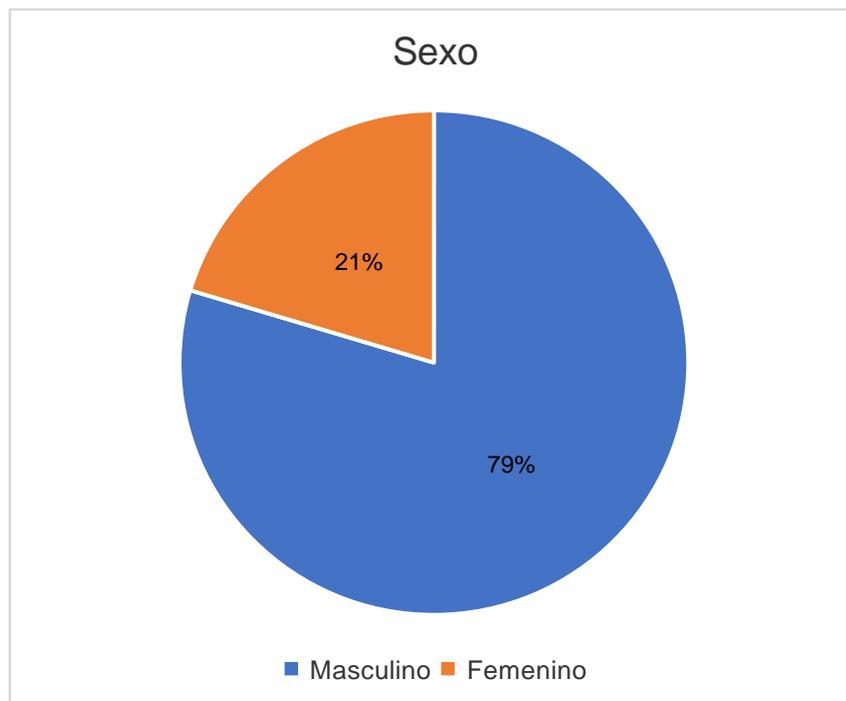


Gráfico 2. Porcentaje de sexo en pacientes con Tb – MDR

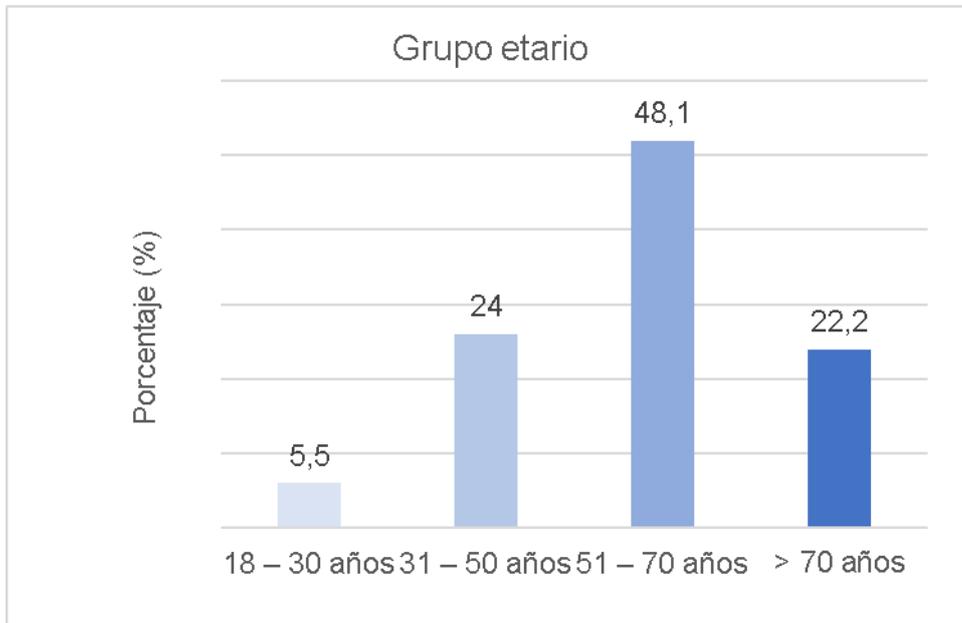


Gráfico 3. Porcentaje de grupo etario en pacientes con Tb – MDR

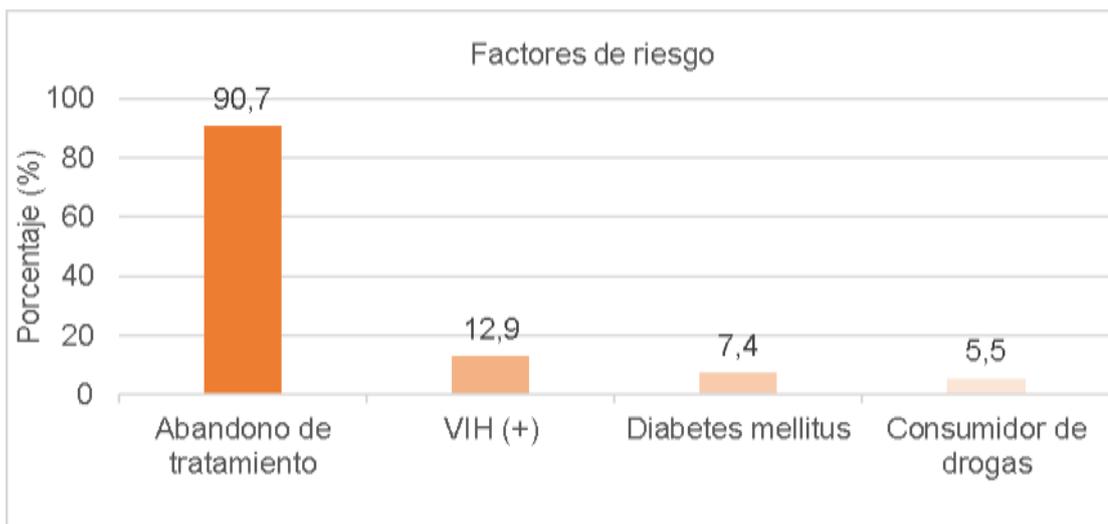


Gráfico 4. Factores de riesgo en pacientes con Tb-MDR

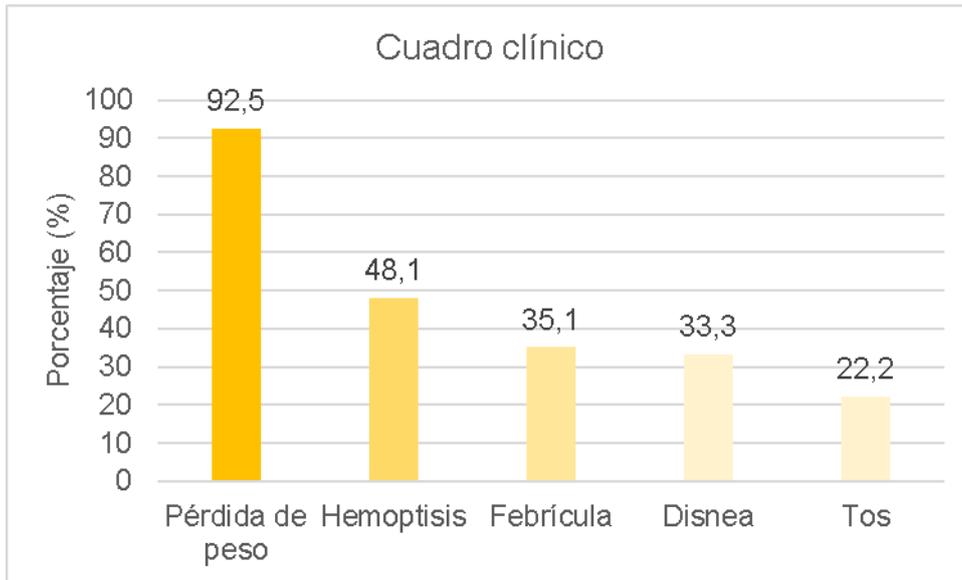


Gráfico 5. Cuadro clínico en pacientes con Tb-MDR

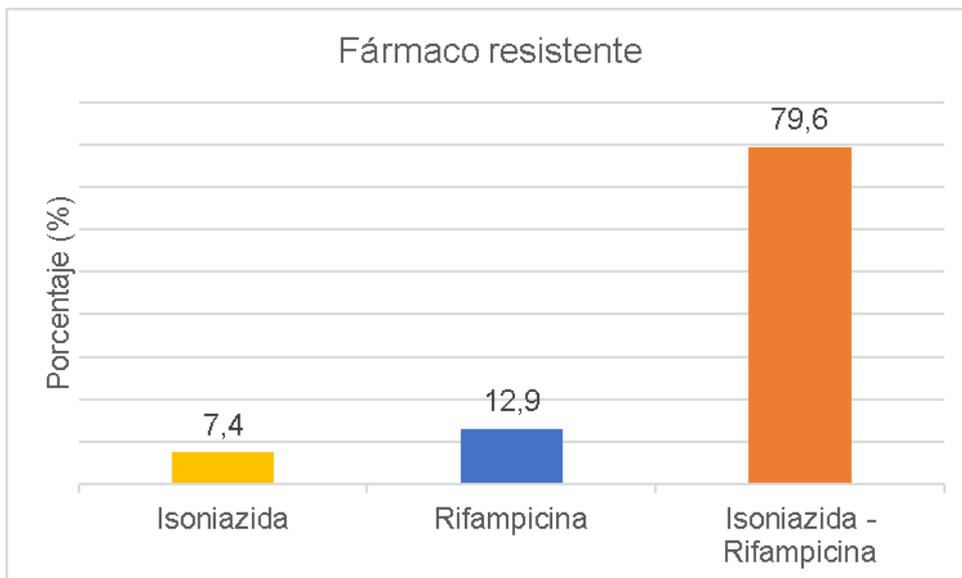


Gráfico 6. Resistencia a fármacos antituberculosos en pacientes con Tb - MDR

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Villamar Landívar, Carlos Alberto**, con C.C: # **0930267687** autor del trabajo de titulación: **“Factores de riesgo que incrementan el índice de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018”** previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 3 de mayo del 2020

f. 

Nombre: **Villamar Landívar, Carlos Alberto**

C.C: **0930267687**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	"Factores de riesgo que incrementan el índice de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018"		
AUTOR(ES)	Carlos Alberto Villamar Landívar		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Franklin Patricio Villalba Correa		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	3 de mayo del 2020	No. DE PÁGINAS:	45 pag
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Interna, Infectología, Tuberculosis		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Tuberculosis, multidrogoresistente, Tb – MDR.		

RESUMEN/ABSTRACT: La tuberculosis es un problema de salud pública que afecta a todo el mundo, sobre todo a países en vías de desarrollo como el nuestro. Aumentando cada día muchos más casos.

Objetivo: Calcular la incidencia de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes atendidos en el Hospital General Guasmo Sur durante el año 2018. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Recolección de datos de historias clínicas, del Hospital General Guasmo Sur; con el fin de establecer el diagnóstico de TB-MDR, ya que no se cuenta con un CIE-10 específico. **Resultados:** Se recolectaron datos de un total de 54 pacientes con diagnóstico de Tuberculosis multidrogoresistente. El 79% de pacientes correspondían al sexo masculino. El grupo etario de 51 a 70 años presentó el 48,1%. Los factores de riesgo: el abandono de tratamiento antifímico 92,5% p: 0.03, para pacientes con VIH + 12,9% p: 0.12; Diabetes mellitus 7,4% p: 0.28; y con el consumo de drogas ilícitas el 5,5% p: 0.223. Los pacientes padecieron de pérdida de peso 92,5%, hemoptisis 48,1%, febrícula o fiebre 35,1%, disnea: 33,3%, y tos en 22,2% de los pacientes. A los fármacos que se encontró resistencia: isoniazida y rifampicina 79,6% de los casos. **Conclusión:** Existe asociación significativa entre el abandono del tratamiento y el aumento de la incidencia de pacientes con tuberculosis multidrogoresistente.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593982843347	E-mail: carlosvillamarlandivar@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Andrés Mauricio Ayón Genkuong Teléfono: +593997572784	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	