

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Laboratorio Clínico

Análisis comparativo del perfil de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* frente a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso en el período 2021 - 2022

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico

Modalidad: Proyecto de investigación

Autor:

Tatiana Elizabeth Torres Largo

María Camila Rojas Aragonés

Director:

Diana Isabel Espinoza Pesántez

ORCID: 0000-0001-6056-2222

Cuenca, Ecuador

2023-03-14

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* y su creciente resistencia bacteriana a los antibióticos representa una amenaza para la sostenibilidad de la respuesta de salud pública, por consiguiente, se planteó como tema realizar el análisis comparativo del perfil de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* frente a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo 2021 – 2022. Se realizó un estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. El universo estuvo conformado por cultivos positivos para *M. tuberculosis* con pruebas de identificación y susceptibilidad a los antibióticos, la muestra fue no probabilística de tipo propositiva. El análisis estadístico fue mediante el uso de programas como IBM SPSS Statics 25 versión libre y Microsoft Excel; se obtuvo estos resultados; en el año 2021, la frecuencia de *M. tuberculosis* fue 7,7%, el 58,2% en el sexo masculino y 25,5% en el grupo etario de 21 - 30 años. En el perfil de susceptibilidad se analizaron 19 aislamientos; de los cuales el 10,5% fueron resistentes a etambutol y el 100% fueron sensibles a isoniacida. En el año 2022, la frecuencia de *M. tuberculosis* fue 8,3%, el 59,6% en el sexo masculino y 23,4% en el grupo etario de 21 - 30 años. En el perfil de susceptibilidad se analizaron 27 aislamientos, de los cuales el 33,3% fueron resistente a isoniacida y el 100% fueros sensibles a etambutol.

Palabras clave: mycobacterium tuberculosis, tuberculosis, susceptibilidad, antibióticos

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease caused mainly by *Mycobacterium tuberculosis* and its growing bacterial resistance to antibiotics represents a threat to the sustainability of public health. Therefore, a comparative analysis of the susceptibility profile of *Mycobacterium tuberculosis* was undertaken, in regard to top-notch medication used for treatment of patients at Vicente Corral Moscoso Hospital in 2021-2022. This is a descriptive, cross-sectional and retrospective study. The universe comprised positive cultures of *M. tuberculosis*, featuring antimicrobial identification and susceptibility test. The sample was propositional non-probabilistic. The statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statics 25, free trial version, and Microsoft Excel. The results showed that in 2021 the frequency of *M. tuberculosis* accounted for 7.7%: males represented 58.2% and 21- to 30-year-old patients represented 25.5%. In regard to the susceptibility profile, nineteen isolation procedures were analyzed: 10.5% showed resistance to ethambutol and a 100% were sensitive to isoniazid. In 2022, the frequency of *M. tuberculosis* was 8.3%: males represented 59.6% and 21-to 30- year-old patients represented 23.4%. Regarding the susceptibility profile, twenty-seven isolation procedures were analyzed: 33.3% showed resistance to isoniazid and 100% was sensitive to ethambutol.

Keywords: mycobacterium tuberculosis, tuberculosis, susceptibility, antibiotics

Índice de contenidos

Resumen	2
Abstract.....	3
Agradecimiento	7
Dedicatoria.....	9
Capítulo I	11
1.1. Introducción	11
1.2. Planteamiento del problema.....	13
1.3. Justificación	15
Capítulo II	17
2. Fundamento teórico	17
2.1. Generalidades	17
2.2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
2.3. Tipos de tuberculosis.....	17
2.3.1. Tuberculosis pulmonar	18
2.3.2. Tuberculosis extrapulmonar	18
2.4. Factores predisponentes para el desarrollo de tuberculosis	18
2.5. Patogenicidad y virulencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	19
2.6. Fisiopatología	20
2.7. Tratamiento	21
2.8. Fármacos de primera línea para tuberculosis	21
2.8.1. Isoniacida.....	21
2.8.2. Rifampicina	21
2.8.3. Etambutol.....	22
2.8.4. Estreptomina	22
2.9. Susceptibilidad antibiótica	22
2.10. Resistencia a los fármacos de primera línea.....	22
2.11. Diagnóstico de laboratorio	23
2.11.1. Tipos de muestras para el diagnóstico de tuberculosis	23
2.11.2. Baciloscopia.....	24
2.11.3. Cultivo.....	24
2.11.4. Pruebas de susceptibilidad a fármacos	25

2.11.5. Detección de <i>M. tuberculosis</i> por PCR en tiempo real.....	25
Capítulo III	26
3. Objetivos.....	26
3.1. Objetivo general	26
3.2. Objetivos específicos.....	26
Capítulo IV	27
4. Diseño metodológico.....	27
4.1. Tipo de estudio	27
4.2. Área de estudio	27
4.3. Universo y muestra.....	27
4.4. Criterios de inclusión y exclusión	27
4.5. Variables	27
4.6. Operacionalización de las variables (anexo B)	27
4.7. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos	27
4.8. Procedimientos.....	28
4.9. Plan de tabulación y análisis.....	28
4.10. Aspectos éticos	28
Capítulo V	30
5.1. Resultados.....	30
Capítulo VI	35
6.1. Discusión	35
Capítulo VII.....	37
7.1. Conclusiones	37
7.2. Recomendaciones	38
Referencias.....	39
Anexos.....	43
Anexo A. Algoritmo de diagnóstico de tuberculosis en Ecuador.	43
Anexo B. Operacionalización de variables.....	44
Anexo C. Formulario de recolección de información.....	45
Anexo D. Oficio para la Unidad de Docencia e Investigación del Hospital Vicente Corral Moscoso.....	46

Índice de tablas

Tabla 1. Frecuencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en el Hospital Vicente Corral Moscoso en los años 2021 y 2022.....	30
Tabla 2. Realización de pruebas de susceptibilidad a fármacos de primera línea para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en los años 2021 y 2022.	31
Tabla 3. Perfil de susceptibilidad de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a fármacos de primera línea de tratamiento en los años 2021 y 2022.....	32
Tabla 4. Correlación de la frecuencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a fármacos de primera línea de tratamiento con las variables de estudio.	33

Agradecimiento

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme salud y sabiduría para terminar con mis estudios. Agradezco a mis padres Carmita y Wilson quienes me han brindado su amor y comprensión a lo largo de mi vida, han estado presentes en cada momento especial como en mi vida académica e hicieron todo lo posible para brindarme su apoyo económico y emocional. Del mismo modo, un agradecimiento especial a mi tutora Lcda. Diana Espinoza, quien con sabiduría y dedicación supo guiar la presente investigación, gracias querida docente por la paciencia, motivación y los conocimientos que logre aprender de su persona. Así mismo, agradezco a todos los maestros que fueron parte de mi formación académica, ya que me impulsaron a crecer y a seguir con mis sueños, siempre estuvieron dispuestos a enseñar y a ofrecer una mano amiga. Agradezco al Hospital Vicente Corral Moscoso por permitirnos realizar este proyecto de investigación. Finalmente, extiendo mi agradecimiento a mi compañera Camila, por su esfuerzo y constancia puesto en esta investigación; por ser mi primera amiga de la U y por hacerme reír a través de sus expresiones faciales fuera de contexto.

Tatiana Elizabeth Torres Largo

Agradecimiento

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por la salud y fortaleza que me dio para finalizar mis estudios universitarios.

Agradezco a mi padre Edinson quien es mi mejor guía de vida, aquel que estuvo siempre a mi lado en los días difíciles y quien ha luchado todos estos años por mi educación y felicidad. Asimismo, agradezco a mi tutora, licenciada Diana Espinoza, que a más de ser una excelente docente ha sido amiga y guía en este largo proceso, por la paciencia y la dedicación otorgada en este trabajo de investigación.

Finalmente, quiero agradecer a mi compañera Tatiana Torres por el esfuerzo y entusiasmo puesto en este proyecto.

María Camila Rojas Aragones

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios por iluminar y bendecir mi vida. A mis padres, a mi hermano y a mis abuelitos, porque fueron mi principal apoyo en los momentos más difíciles. A mis seres queridos que partieron pronto de la vida terrenal, los cuales pasaron por la vida como una estrella fugaz, pero su brillo vivirá siempre en mi corazón.

Tatiana Elizabeth Torres Largo

Dedicatoria

Dedico este trabajo de investigación a mi hija Kristhel Valentina, quien ha sido el motor que impulsa mis sueños y esperanzas. A mi padre por el amor y apoyo incondicional y a mi madre que, aunque hoy no esté presente siempre la llevo en el corazón.

María Camila Rojas Aragones

Capítulo I

1.1. Introducción

Mycobacterium tuberculosis fue descubierto por Robert Koch en 1882, pertenece a la familia *Mycobacteriaceae* del género *Mycobacterium*. *M. tuberculosis* es el agente causal de la tuberculosis (TB), enfermedad infectocontagiosa que afecta principalmente a nivel pulmonar, y se transmite de persona a persona través de gotitas de aerosol suspendidas en el aire expulsadas por personas con enfermedad pulmonar activa (1). En pacientes inmunocompetentes la infección por *M. tuberculosis*, suele ser asintomática, mientras que, en pacientes inmunocomprometidos, la manifestación clínica más frecuente es la tos seca en un inicio y luego la expectoración mucopurulenta y/o con hemoptisis. Radiológicamente suele presentarse como un infiltrado en lóbulos superiores, con frecuencia cavitado y a menudo con derrame pleural como única manifestación (2).

En Ecuador, de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la TB del Ministerio de Salud Pública (MSP), el esquema terapéutico para los pacientes con tuberculosis fármaco sensible se basa en el tratamiento directamente supervisado, el cual incluye dos fases: una fase inicial (2HRZE) de 2 meses con fármacos de primera línea con isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), seguida de una fase de tratamiento continuo (4HR) de 4 meses con isoniacida (H) y rifampicina (R) (3). Este esquema de tratamiento puede alcanzar tasas de curación superiores al 90%, sin embargo, podrían existir factores asociados como: esquemas de tratamiento inadecuados, falta de supervisión en la administración de los medicamentos, dificultad de acceso a los servicios de salud y al tratamiento, que conduzcan a la falla terapéutica y el desarrollo de resistencias en *M. tuberculosis* (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 5.7 millones de casos nuevos de TB en el año 2009, 5.8 millones en el año 2012, 6.4 millones en el año 2017 y 7.1 millones en el año 2019 a nivel mundial; la reducción de la mortalidad entre los años 2015 y 2020 fue del 9,2% que representa una cuarta parte de la meta establecida. En el año 2020, se reportaron 3.1 millones de casos confirmados de TB pulmonar, 3.6 millones en el año 2019 y 3.4 millones en el año 2018, de estos se detectaron 132.222 casos de TB-MDR (*M. tuberculosis multirresistentes*) y 25.681 casos de TB-XDR (*M. tuberculosis extremadamente resistente*) (5). En el estudio “Susceptibilidad y perfil de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea, Lambayeque-Perú” realizado en el año 2011, reportaron 480 cultivos positivos de *M. tuberculosis*, de los cuales 375 fueron sensibles y 105 resistentes a por lo

menos uno o a varios fármacos de primera línea. La resistencia primaria y adquirida fue 19,2% y 34,1% respectivamente. La monoresistencia a estreptomina predominó en los casos nuevos y los antes tratados; la polirresistencia primaria fue mayor para isoniacida y estreptomina. Además, informaron 19 casos de multidrogoresistencia en los que el 1,8% fue TB-MDR primaria y 14,1% fue adquirida (6).

En el año 2018 en Ecuador, el Sistema Nacional de Salud que comprende la Red Pública Integral de Salud y la Red Complementaria, informó 5.215 casos de TB, correspondientes al 62,08% de los casos notificados, 5.097 son casos nuevos y/o recaídas y 118 casos previamente tratados. Además, se notificaron 6.094 casos de TB con una tasa de incidencia de 34,5% por cada 100.000 habitantes; siendo el grupo etario de 25 a 34 años el más afectado, que representan el 25%, es decir 1.523 casos del total, seguido del grupo entre 15 a 24 años que constituye el 20,5% lo que corresponda a 1.252 casos y en tercer lugar se encuentra el grupo etario entre 35 a 44 años que corresponde al 16,8% (1.027 casos) del total de casos (7).

La TB multirresistente puede deberse a factores de riesgo como la edad, es así que, durante los dos primeros años de vida y en personas mayores de 65 años de edad, existe mayor posibilidad de presentar diseminaciones graves. Otro de los factores de riesgo son las enfermedades asociadas como: diabetes mellitus, neoplasias, pacientes en hemodiálisis o trasplantados y todas aquellas enfermedades que cursan con inmunosupresión, fundamentalmente VIH. Se puede presentar en pacientes sin tratamiento previo y con mayor frecuencia en aquellos que ya han recibido tratamiento como consecuencia de una administración incorrecta, por ejemplo, cuando los pacientes no completan su tratamiento, prescripción médica equivocada del personal de salud, cuando no hay disponibilidad permanente de los medicamentos, cuando los medicamentos son de mala calidad y/o problemas de malabsorción a fármacos (8).

1.2. Planteamiento del problema

En el año 2020, la OMS señaló la creciente resistencia bacteriana a los antimicrobianos, constituyendo una amenaza para la sostenibilidad de la respuesta de salud pública a enfermedades como la TB; siendo necesaria la atención inmediata, para evitar contagios y altas tasas de mortalidad a nivel mundial. Así también, se indica que las irregularidades en la toma de los medicamentos, abandono de tratamiento por parte del paciente, fracasos terapéuticos, mala calidad y condiciones inapropiadas de almacenamiento de antimicrobianos está generando día tras día, la aparición y diseminación de cepas de *M. tuberculosis* resistente a los fármacos de primera línea de tratamiento (9); clasificando la resistencia de *M. tuberculosis* frente a antibióticos en: *M. tuberculosis multirresistentes* (TB-MDR) en aquellas cepas que presentan una resistencia simultánea a rifampicina e isoniacida; y *M. tuberculosis extremadamente resistente* (TB-XDR) cuando además de presentar resistencia MDR, existe resistencia a cualquier fluoroquinolona de última generación y al menos a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina o amikacina) (10).

En el año 2018, la OMS registró aproximadamente 500.000 casos nuevos de *M. tuberculosis* resistente a rifampicina (TB-RR), de los cuales el 78% eran TB-MDR. El 50% de los casos se originaron en India (27%), China (14%) y Rusia (9%); el sureste de Asia presentó el mayor número de nuevos casos de TB-MDR/RR (182.000), seguida por el Pacífico Occidental (99.000); y la tasa de incidencia más alta se registró en el Sureste Asiático con 9,2 casos por cada 100.000 habitantes y Europa con 8,3 casos por cada 100.000 habitantes (11). En el año 2020, la OMS consideró a la TB-MDR un problema de salud pública importante, por lo que debía ser atendida inmediatamente mediante medidas de prevención y control (12).

En el estudio “Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones”, realizado entre el periodo 2011 a 2016 en Colombia, analizó una población de 2.701 personas con TB, de éstos, el 81,1% eran casos nuevos y el 18,2% eran pacientes previamente tratados; la prevalencia de *M. tuberculosis* resistente en los casos nuevos fue de 7,3% (160 casos), de los cuales el 5,2% (115) presentaron monorresistencia a isoniacida, el 0,6% (15 casos) a rifampicina, el 1,1% (25 casos) tenía TB-MDR y el 0,2% (5 casos) polirresistencia a isoniacida. Mientras que, en los casos previamente tratados, la resistencia fue de 18,2% (93 casos); de los cuales el 10,8% (55 casos) con monorresistencia a isoniacida, el 1,7% (9 casos) con resistencia a rifampicina y el 5,7% (29 casos) con TB-MDR (13).

Quimí *et al.* en el año 2021 en Durán - Ecuador, analizó una población de 1.111 casos nuevos con TB en el período 2015 - 2019, de los cuales 45 personas desarrollaron resistencia a fármacos de primera línea y de estos, el 88,8% presentó resistencia a la rifampicina. En el año 2019 existió una incidencia de 33,3%; y en el año 2017 se presentó el mayor número de pacientes de TB con MDR (6,6%) (14). Dada la importancia del análisis del perfil de susceptibilidad de *M. tuberculosis* frente a fármacos antituberculosos, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el perfil de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* frente a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso en el período 2021 - 2022?.

1.3. Justificación

Según la OMS, aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis*, agente causal de la TB, siendo considerada como la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortal por detrás de la COVID-19. En el año 2021, se estimaron alrededor de 9.9 millones de personas con TB a nivel mundial, de los cuales 5.5 millones son hombres, 3.3 millones mujeres y 1.1 millones niños, con un total de 1.5 millones de personas fallecidas, entre ellas 214.000 personas con VIH/SIDA (15).

Los fármacos antituberculosos se utilizan desde hace décadas, y la existencia de cepas resistentes a uno o más de esos medicamentos se ha constatado en varios países. La TB-MDR es una forma de TB causada por bacterias que no responden a isoniazida y rifampicina, los dos antibióticos de primera línea más eficientes, que conduce al uso de antibióticos de segunda línea, con más efectos secundarios, mayor gasto económico, incremento de contagios y altas tasas de mortalidad. En todo el mundo, en el año 2018, la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes con TB-MDR o TB-RR a la rifampicina fue del 59%, y la detección de las mismas según las directrices de la OMS requiere la confirmación bacteriológica de la TB y la puesta en evidencia de la farmacorresistencia mediante pruebas moleculares rápidas, métodos de cultivo o tecnologías de secuenciación (15) (16). La Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias en el año 2018, resaltó la amenaza de la resistencia a los fármacos para TB, debido a que, en el año 2016, se registraron 600.000 nuevos casos con TB-RR, de los cuales 490.000 tenían TB-MDR, en contraste con 480.000 casos en el 2015, donde casi la mitad (47%) se registraron en la India, China y la Federación de Rusia (17).

En el año 2018, el Ministerio de Salud Pública (MSP) de Ecuador notificó 6.094 casos de TB, en donde la provincia con mayor incidencia fue el Guayas con 3.354 casos que representa el 55%, seguido de El Oro con 444 casos que constituye el 7,2% y en tercer lugar Los Ríos con 367 casos que representa el 6%. Esto debido a que son zonas vulnerables, debido a que los recursos económicos bajos les impiden un acceso adecuado a los servicios de salud y favorece la presencia de comorbilidades como la infección por VIH y diabetes mellitus tipo 2. Los casos reportados con resistencia a *M. tuberculosis* en Ecuador corresponden a TB-RR y TB-MDR, los cuales elevan su incidencia en un mínimo de 95 casos desde el año 2013, 233 casos en el año 2017 y 252 en el año 2018 (18).

En el Hospital Vicente Corral Moscoso, se han realizado varias investigaciones a cerca de la epidemiología y frecuencia de *M. tuberculosis*, pero aún no se han presentado estudios que

expongan los cambios en el perfil de susceptibilidad frente a los fármacos de primera línea de tratamiento, y no se ha analizado cuáles son las causas que conllevan a la resistencia de esta bacteria, motivo por el cual se considera el presente estudio de gran aporte para la investigación, debido a que a partir del año 2021 se implementó en el laboratorio clínico del Hospital las pruebas de susceptibilidad a fármacos de primera línea. Por lo tanto, el estudio responde a las líneas de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), al área de investigación número 02: Tuberculosis; también consta en las prioridades en las líneas de investigación planteadas por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca: Enfermedades infecciosas.

Mediante el presente estudio se proporcionará más información al personal de salud para el manejo adecuado y oportuno de pacientes que padecen la enfermedad, considerando que en algunos países cada vez es más difícil tratar la TB-MDR y las opciones de tratamiento son limitadas y costosas. Además, conocer los aspectos que aumentan la probabilidad de abandonar el tratamiento farmacológico es primordial para el área de epidemiología con la finalidad de implementar estrategias que mejoren el apego al tratamiento y el control de la enfermedad.

Capítulo II

2. Fundamento teórico

2.1. Generalidades

La TB es una enfermedad infecciosa que suele afectar a los pulmones y es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (19). Se transmite de una persona a otra a través de gotitas de aerosol suspendidas en el aire expulsadas por personas con la enfermedad, con la ingesta de alimentos contaminados y la inoculación directa a través de heces fecales, orina y esputo. Las manifestaciones clínicas de la TB incluyen fiebre, pérdida de apetito, astenia, sudoración nocturna profusa, malestar general, tos seca o productiva, con expectoración mucosa, purulenta o hemoptoica, dolor torácico y disnea (20).

2.2. *Mycobacterium tuberculosis*

M. tuberculosis también denominado bacilo de Koch tiene aspecto bacilar delgado, recto y alargado, mide de 1-4 μm por 0,3-0,5 μm . Es un patógeno intracelular obligado, aerobio estricto, inmóvil, sin cápsula, Gram positivo, se replica dentro de los fagosomas de los macrófagos y es de crecimiento lento en medios de cultivo (10-20 días a 37°C) (21).

La estructura celular de *M. tuberculosis* consta de una pared gruesa separada de la membrana celular por el espacio periplásmico con cuatro capas; la más interna es el peptidoglicano con moléculas de N-acetilglucosamina y ácido-N-glicolil murámico, y tres capas externas compuestas de polímeros de arabinosa y galactosa, ácidos micólicos y lípidos superficiales como los sulfolípidos, micósidos y el *cord factor*; lo que produce que el *M. tuberculosis* sea sensible al sol directo, calor, rayos ultravioleta y le confiere resistencia a ácidos, alcoholes, desinfectantes y a la desecación (22) (23).

2.3. Tipos de tuberculosis

Cuando el bacilo ingresa por la vía aérea en el huésped puede provocar de manera inmediata la enfermedad o permanecer muchos años inactivado, encapsulado (TB latente), no presenta sintomatología clínica y no es transmisible, siendo el pulmón el órgano más afectado (TB pulmonar), sin embargo, puede afectar a tejidos y órganos extrapulmonares (TB extrapulmonar) (24).

2.3.1. Tuberculosis pulmonar

Es la TB más frecuente y es la que transmite la enfermedad, su instauración es insidiosa, y tiende a la cronicidad. Se produce un compromiso del parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial, que ocurre en 3 etapas, descritas a continuación: La infección primaria empieza con la inhalación de los bacilos que llegan a los lóbulos medios e inferiores de los pulmones, los macrófagos alveolares deben ingerir a los bacilos de *M. tuberculosis*, y aquellos que no sean destruidos, se replican dentro de ellos y, por último, matan a los macrófagos que los hospedan, las células inflamatorias son atraídas al área, donde causan una neumonitis localizada que forma los tubérculos (25). La infección latente suele ocurrir después de la infección primaria, los focos de bacilos se transforman en granulomas de células epitelioides, que pueden tener centros caseosos y necróticos. Y la infección activa se desarrolla aproximadamente dentro de los primeros 2 años, la TB se reactiva, pero puede manifestarse después de varias décadas. Cualquier órgano afectado por la infección primaria puede alojar un foco de reactivación, pero se identifican con mayor frecuencia los vértices pulmonares, lo que puede deberse a las condiciones más favorables, como la tensión elevada de oxígeno (26).

2.3.2. Tuberculosis extrapulmonar

Según la clasificación de la OMS, basada en la localización anatómica de la TB, se define como la infección por *M. tuberculosis* bacteriológicamente confirmada o clínicamente diagnosticada que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar como los ganglios linfáticos, el hígado, el riñón, el sistema nervioso central y el pericardio. Representa el 20-25% de los casos de enfermedad tuberculosa. El orden de frecuencia de la afectación extrapulmonar es: tuberculosis ganglionar, genitourinaria y osteoarticular (27).

2.4. Factores predisponentes para el desarrollo de tuberculosis

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de una persona que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad, por lo tanto, los factores de riesgo que predisponen a desarrollar la enfermedad tuberculosa son el sexo, viéndose afectado principalmente el sexo masculino porque tienen más vida social (28), aunque en la actualidad con la emancipación de la mujer ya se exhiben resultados similares e incluso es considerado un factor de riesgo debido a las menstruaciones y el parto que podrían provocar anemias, lo que unido a factores de inmunodepresión conduce al contagio de tuberculosis; la edad más afectada son los niños menores de 5 años y adultos mayores de 65 años debido al estado inmunológico debilitado (29); otro factor de riesgo es el hacinamiento en zonas rurales y centros de reclusión, donde el contacto frecuente y prolongado en espacios cerrados y

pequeños facilita la transmisión de *M. tuberculosis*. Además, la desnutrición, el alcoholismo, el tabaquismo y las personas afectadas con diabetes mellitus, VIH/SIDA, enfermedad renal terminal o enfermedad pulmonar crónica tienden a contagiarse rápidamente de TB (30).

2.5. Patogenicidad y virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*

Los principales determinantes de patogenicidad son: el lipoarabinomano (LAM) que genera la supresión inespecífica de la activación de linfocitos T, suprime la proliferación de células T y estimula la liberación de IL-8 que induce la quimiotaxis de granulocitos que contribuyen al daño de tejido (31); el muramil-dipéptido que estimula el sistema inmunológico a través de la producción de citocinas; el factor cuerda formado por micolatos de trehalosa que se encuentra en la pared celular como una “cápsula lipídica” gruesa, responsable del crecimiento de *M. tuberculosis* en agregados similares a cuerdas que estimulan la respuesta inflamatoria mediada por citocinas (32); los sulfátidos estimulan la supervivencia del bacilo dentro de los macrófagos y promueven la liberación de TNF- α que induce daño celular y finalmente, la ureasa, arginasa, glutaminasa y asparaginasa que provocan la liberación del amoníaco, el cual alcaliniza el contenido fagolisosomal, y por lo tanto, produce la supervivencia intracelular (33).

M. tuberculosis tiene la habilidad de evadir la respuesta inmune mediante la inhibición de la fusión y maduración fagosoma-lisosoma, en la que actúa el LAM recubierto de manosa conocido como manLAM, que forma parte de la envoltura celular del bacilo y al interactuar con el Receptor de Manosa (MR) en el macrófago inhibe la fusión fagosoma-lisosoma, y la lipoproteína LprG, misma que unida a LAM aumenta la integridad de la pared celular de la micobacteria y controla la inhibición fagosoma-lisosoma (34); otro mecanismo es la inhibición del estrés oxidativo generado en el macrófago, dado en el interior del mismo, en el que se genera una serie de radicales libres que están bajo el control de la oxidasa fagocítica y como resultado se produce un ambiente hostil y altamente tóxico (35) y también la inhibición de la apoptosis mediante genes antiapoptóticos, los cuales juegan un papel importante en el interior del macrófago, lo que permite interferir la inhibición de la apoptosis y el control del estrés oxidativo en el macrófago (36). Finalmente, la inhibición de la autofagia por la molécula ManLAM debido a que modula el tráfico de proteínas, que contribuyen al arresto de la maduración de los autofagosomas e inhibe la acumulación de vacuolas autofágicas en el macrófago, por supresión de los niveles de LC3 (indicador de autofagia) en las membranas fagosómicas (37).

2.6. Fisiopatología

M. tuberculosis ingresa al organismo por el tracto respiratorio cuando las partículas infecciosas son liberadas al estornudar, pueden permanecer suspendidas en el aire durante periodos prolongados de tiempo. Las partículas >10 μm no son infecciosas, porque caen al suelo o son ingeridas; mientras que las partículas de 1 a 5 μm , se mantendrán en suspensión con bacilos viables capaces de implantarse en los campos medios e inferiores de los pulmones (38). El bacilo llega a los alvéolos y es fagocitado por los macrófagos no activados para que posteriormente los bacilos se multipliquen intracelularmente y de manera exponencial, inhibiendo la maduración del fagosoma (39). Si el hospedero es inmunocompetente se observa un proceso inflamatorio intenso para detener el desarrollo del bacilo, sin embargo, se pueden diseminar por la vía linfática. Mas tarde, se da la destrucción de macrófagos que contienen bacilos, el desarrollo de la respuesta inmune específica, y la acumulación de un gran número de macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria ocasiona la formación de un granuloma (tubérculo) (40, 41).

Posteriormente, se genera una matriz alrededor del granuloma formada por fibroblastos que impiden la diseminación de las micobacterias. En el paciente inmunodeprimido, *M. tuberculosis* escapa del centro caseoso y es fagocitada por macrófagos, lo que le permite realizar su multiplicación intracelular. Y a través del drenaje linfático o hemático, la lesión se disemina a otros sitios; mientras que el bacilo escapará del centro caseoso en pacientes inmunocompetentes, será fagocitado y destruido por los macrófagos activados y la enfermedad es interrumpida por un tiempo (42). En un último estadio, a pesar de que el hospedero tenga una buena respuesta inmune celular, la enfermedad progresa debido a la licuefacción del nódulo caseoso, ya que es un excelente medio de cultivo para *M. tuberculosis* que le permite multiplicarse en el ambiente extracelular. Las paredes bronquiales necrosadas terminan por romperse, descargando el material caseoso y bacilos a las vías aéreas y a otros sitios, lo que propicia la formación de cavidades. *M. tuberculosis* puede mantenerse viable en estado de latencia y causar tuberculosis posteriormente, o el tubérculo puede desaparecer, calcificarse y formar el llamado complejo de Ghon (43).

Con relación a la TB extrapulmonar, se produce por el resultado de la diseminación hematológica o linfática del bacilo, ya sea por una infección primaria o por la reactivación de un foco latente con la afectación de cualquier órgano (44). La diseminación inicial incluye el transporte de los macrófagos infectados por vía linfática hacia los grupos ganglionares hiliares, mediastinales, supraclaviculares y retroperitoneales, o por vía hematológica a órganos como riñones, las epífisis de huesos largos, vértebras y meninges (45).

2.7. Tratamiento

Según el MSP, el esquema de tratamiento está basado en el historial farmacológico y el tiempo del tratamiento previo si fuera el caso. El esquema para casos con TB sensible consiste en la combinación de cuatro fármacos de primera línea con isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), para casos nuevos sin evidencia de presentar TB resistente, el tratamiento tiene una duración total de 6 meses con la administración de HRZE por 2 meses y HR por 4 meses; y cuando existe la pérdida en el seguimiento recuperado, recaídas o fracasos con sensibilidad confirmada a rifampicina, el tratamiento tiene una duración de 9 meses con la administración de HRZE (3) con monitoreo estricto o caso contrario se registrará a fármacos de segunda línea.

El esquema es aplicado para todos los casos nuevos que no presenten TB resistente, los fármacos se administran de forma diaria (5 días por semana en casos ambulatorios y 7 días a la semana en hospitalización y personas privadas de la libertad (PPL), debe ser observado por el personal de salud o cualquier actor social comprometido (46).

2.8. Fármacos de primera línea para tuberculosis

2.8.1. Isoniacida

Es el fármaco de primera elección, tiene acción bactericida solo para micobacterias en fase de crecimiento rápido y es bacteriostático cuando las bacterias tienen una división lenta o latente (47). La isoniacida ingresa a la bacteria por difusión pasiva a través de la pared celular, para ser activado por la catalasa-peroxidasa, lo que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) como el radical isocotinoilo que se une a molécula de NAD para inhibir el complejo enoil-ACP reductasa InhA de FASII, el cual es importante en la biosíntesis del ácido micólico, y su inhibición produce la acumulación de ácidos grasos de cadena larga, e inhibe la síntesis de la pared celular y posteriormente, produce la muerte celular. El gen *katG* codifica la enzima catalasa-peroxidasa, y la presencia de mutaciones en el codón 315 Ser cambia a Thr, Asn o Arg en el gen, genera cepas de *M. tuberculosis* resistentes. Otra causa de resistencia es por mutaciones que afectan al gen *inhA*, el cual codifica para la proteína InhA, responsable de la biosíntesis del ácido micólico (48).

2.8.2. Rifampicina

Es un agente bactericida, activo no sólo frente a *M. tuberculosis*, sino también frente a otros gérmenes grampositivos y gramnegativos. El mecanismo de acción de rifampicina está basado en la unión a la subunidad β de la RNA polimerasa, lo que conduce que la enzima no se una al DNA y bloquee la transcripción del RNA. La RNA polimerasa es un complejo oligomérico que está formado por cuatro subunidades, α , β , β' y σ , la cuales se encargan de

codificar los genes *rpoA*, *rpoB*, *rpoC* y *rpoD*, respectivamente; y la resistencia a rifampicina está dada por la presencia de mutaciones (inserciones y deleciones) en *rpoB* localizadas en una región de 81 pb entre los codones 507-533 (49).

2.8.3. Etambutol

El etambutol es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático, su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de componentes de la pared micobacteriana a las dosis habituales. Las alteraciones genéticas identificadas se concentran en una región designada como embCAB, que incluye genes codificantes para arabinosil transferasas, enzimas que participan en la síntesis de componentes únicos de la pared celular de micobacterias. Las mutaciones en la región *emb* se asocian a altos niveles de resistencia y se han identificado en aproximadamente el 65% de los aislados clínicos resistentes a etambutol (50).

2.8.4. Estreptomina

Es un aminoglucósido bactericida, su mecanismo de acción actúa sobre los ribosomas al unirse a la fracción 16s rRNA, con lo cual inhibe la síntesis proteica de la bacteria. La resistencia a este fármaco se asocia con mutaciones en los genes *rpsL* y *rrS* (o *rrnS*), los cuales codifican la síntesis de la subunidad proteica ribosomal 12S y el ARNr 16S respectivamente. El gen *rpsL* presenta mutaciones con mayor frecuencia en el codón 43 (Lys→Arg y/o Thr) y 88 (Lys→Gln, Arg y/o Thr) (51).

2.9. Susceptibilidad antibiótica

Es una prueba *in vitro* que determina la susceptibilidad (sensible, intermedio y resistente) de un microorganismo frente a los antibióticos a partir de la exposición de una concentración estandarizada, el microorganismo es sensible cuando la infección dada por la cepa en estudio se puede tratar con la dosis de antibiótico recomendado; tiene sensibilidad intermedia cuando las concentraciones de antibiótico son aproximadas en sangre o tejidos y que puede esperarse eficacia en localizaciones en las que se alcanzan altas concentraciones del antibiótico o cuando se emplean dosis más elevadas de lo habitual y es resistente cuando la cepa de estudio no es inhibida por las concentraciones séricas normalmente alcanzadas a dosis habituales (52).

2.10. Resistencia a los fármacos de primera línea

Las bacterias pueden presentar resistencia a los antibióticos principalmente por: alteraciones en la permeabilidad de la membrana, debido a la composición de la pared celular de *M. tuberculosis*, ya que contiene moléculas de peptidoglicano, arabinogalactano y ácidos

micólicos, que otorga propiedades hidrofóbicas que disminuyen la permeabilidad, y provoca resistencia intrínseca a los antibióticos como macrólidos y lincosamidas (53); y modificaciones del sitio blanco mediante la modificación de la estructura química del fármaco, mutación o sobre producción de la diana respectiva (54).

De acuerdo con los perfiles de susceptibilidad a fármacos empleados para el tratamiento se clasifica en: resistencia a rifampicina (RR), resistencia a un solo antimicrobiano de primera línea (monoresistencia); resistencia a más de un antimicrobiano antituberculoso, que no sea isoniacida y rifampicina a la vez (polirresistencia); resistencia conjunta a isoniacida y rifampicina (TB-MDR), y finalmente la resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los tres antibióticos inyectables de segunda línea como capreomicina, kanamicina y amikacina, incluida la multirresistencia (TB-XDR) (55). Además, es posible clasificarla en primaria o secundaria (adquirida). La primaria es aquella que se presenta en pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso, mientras que la secundaria ocurre por el incumplimiento del tratamiento o una quimioterapia incorrecta provocada por la mala utilización de un esquema de tratamiento (56).

2.11. Diagnóstico de laboratorio

Según el MSP, recomienda realizar 2 baciloscopias y/o cultivo de esputo para pacientes sintomáticos respiratorios y para población de riesgo (niños, PPL, contactos de TBDR, personal de salud e inmunocomprometidos) y la PCR en tiempo real, esta última es de utilidad para la detección de *M. tuberculosis* y su resistencia a rifampicina (Anexo A) (3). El método de referencia para la confirmación bacteriológica es el cultivo (57), y para detectar la resistencia a otros fármacos contra la TB se basa en la prueba de susceptibilidad los fármacos (PSF) evaluada en medios de cultivo líquidos o sólidos (58)

2.11.1. Tipos de muestras para el diagnóstico de tuberculosis

Las muestras deben ser recolectadas en frascos estériles, y de forma correcta, por lo tanto, se debe considerar que una muestra adecuada debe provenir del sitio de la lesión que se investiga, volumen adecuado, correcta identificación, conservada a una temperatura de 4 - 8°C y transporte al laboratorio en un tiempo menor de 2 horas (59).

Una de las muestras más frecuentes para el estudio de tuberculosis es el esputo; este se depositará en un envase de boca ancha, y la expectoración debe tener un volumen aproximado de 3 a 5 ml y de calidad (secreciones mucopurulentas espesas y no saliva). Es conveniente analizar más de una muestra, ya que la eliminación de los bacilos no es

constante (60). Otra muestra que se utiliza para el diagnóstico de TB es la orina, se debe analizar mínimo 3 y máximo 6 orinas matinales, durante días consecutivos, cuya cantidad no debe ser inferior a 50 ml. La muestra debe ser procesada inmediatamente porque el pH ácido afecta la viabilidad del bacilo (61). Los líquidos orgánicos como los líquidos cefalorraquídeos, pleurales, sinoviales, pericárdicos o ascíticos deben ser enviados con el mayor volumen posible, ya que la concentración de micobacterias en este tipo de muestra es muy baja (62).

2.11.2. Baciloscopia

La baciloscopia se basa la tinción de Ziehl-Neelsen que permite diferenciar a las bacterias en dos grupos; aquellas capaces de resistir la decoloración con alcohol ácido y aquellas que no. Se basa en colocar fucsina fenicada y calentarla ligeramente, esto ayuda a solubilizar lípidos y ácidos grasos de la pared celular lo que permite el ingreso del colorante, mismo que tiene afinidad por los ácidos micólicos (63). Al lavar con agua, los componentes de la pared se solidifican lo que permite la resistencia al alcohol-ácido, y finalmente el azul de metileno se utiliza como contraste. Las bacterias que resisten a la decoloración son de color rojo y las que no, se tiñen de color azul, incluyéndose las células epiteliales y otras células, que no disponen de ácido micólico en su pared (64).

2.11.3. Cultivo

El cultivo constituye la prueba de oro para el diagnóstico de la TB y es el método válido para evaluar el seguimiento del paciente y garantizar su curación. Previamente las muestras de esputo y las obtenidas de sitios no estériles son tratadas con reactivos descontaminantes (p. ej., hidróxido de sodio al 2%) para eliminar a los microorganismos que pueden dar resultados confusos (65). Su uso permite realizar la identificación de especie y las pruebas de susceptibilidad a los fármacos antituberculosos. Se realiza en medios sólidos, sintéticos y los caldos con sensores de desarrollo bacteriano. Los medios sólidos como Lowenstein-Jensen y Ogawa Kudoh requieren incubación a 37°C durante ocho semanas y contienen los nutrientes para el crecimiento de la bacteria, como proteína del huevo, L-asparagina y ácido glutámico, mismos que son utilizados como fuente de nitrógeno, la glicerina como fuente de carbono, el verde de malaquita como inhibidor del microbiota asociado (66).

Otro método utilizado es el tubo indicador de crecimiento de micobacterias con sus siglas en inglés MGIT, el cual contiene caldo Middlebrook 7H9 modificado, al que se agrega el suplemento de crecimiento MGIT (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa) para que se multipliquen la mayoría de las micobacterias, y las bacterias contaminantes son inhibidas por la adición de una mezcla de antibióticos (Polimixina B, Anfotericina B, Ácido Nalidíxico,

Trimetoprima y Azlocilina). El crecimiento de bacterias se detecta por la emisión de fluorescencia del tubo, la que aumenta proporcionalmente a medida que las bacterias utilizan el oxígeno y lo reemplazan con dióxido de carbono en el medio, en el momento que se alcanza un desarrollo bacteriano de aproximadamente 10^5 - 10^6 UFC (Unidades formadoras de colonia) por ml de medio, los tubos son interpretados como positivos. Al cumplir 42 días de incubación sin desarrollo, el equipo lo interpreta como un cultivo negativo (67).

Aunque el cultivo se ha considerado siempre la técnica de referencia del diagnóstico de la TB, se debe tener presente que algunos casos con baciloscopia positiva pueden tener un cultivo negativo principalmente por la pérdida de viabilidad de los bacilos o por el proceso de descontaminación de la muestra (68).

2.11.4. Pruebas de susceptibilidad a fármacos

Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* deben realizarse al primer aislamiento de *M. tuberculosis* que se obtenga de un nuevo paciente, en casos de sospecha de fracaso terapéutico y ante recidivas de la TB (69). La prueba de susceptibilidad está basada en un análisis cualitativo a partir del cultivo para determinar la sensibilidad y la resistencia de *M. tuberculosis* a estreptomina, isoniacida, rifampicina, y etambutol con una duración de 4 a 13 días. Se basa en la comparación del crecimiento de la cepa aislada de *M. tuberculosis* en un tubo que contiene antibiótico, con un tubo sin antibiótico (control de crecimiento). El instrumento utiliza el análisis de la fluorescencia del tubo con antibiótico en comparación con la fluorescencia del tubo de control de crecimiento para determinar los resultados de susceptibilidad (70).

2.11.5. Detección de *M. tuberculosis* por PCR en tiempo real

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es un método molecular que integra y automatiza el procesamiento de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de las secuencias diana. El sistema de detección para la susceptibilidad a rifampicina en *M. tuberculosis* requiere el uso de cartuchos desechables para los reactivos y el proceso, eliminando el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras. Los cebadores amplifican una parte del gen *rpoB* de *M. tuberculosis* que contiene la región central de 81 pares de bases. Las sondas son capaces de distinguir entre la secuencia natural conservada y las mutaciones de la región central que se asocian a la resistencia a rifampicina (71).

Capítulo III

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Realizar un análisis comparativo del perfil de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* frente a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo 2021 – 2022.

3.2. Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de *Mycobacterium tuberculosis* en los años de estudio.
2. Analizar la susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso, en el periodo 2021-2022.
3. Comparar los resultados obtenidos del perfil de susceptibilidad entre 2021 y 2022.
4. Correlacionar la frecuencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos de primera línea de tratamiento con las variables de estudio.

Capítulo IV

4. Diseño metodológico

4.1. Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

4.2. Área de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Vicente Corral Moscoso, en la provincia del Azuay, cantón Cuenca, ubicado en el sector Huayna-Cápac entre Av. Arupos y Av. 12 de abril.

4.3. Universo y muestra

El universo estuvo conformado por todos los reportes de cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis*, a los cuales se les realizó pruebas de identificación y susceptibilidad a los antibióticos, la muestra fue no probabilística de tipo propositiva.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Base de datos que cumplan con los datos sociodemográficos establecidos.
- Base de datos que presenten pruebas de identificación y susceptibilidad a fármacos de primera línea de tratamiento para *M. tuberculosis*.

Criterios de Exclusión:

- Cultivos positivos para especies *Mycobacterium*, diferentes a *M. tuberculosis*.
- Reportes microbiológicos de susceptibilidad de *M. tuberculosis* a fármacos de segunda línea de tratamiento.
- Reportes microbiológicos con datos incompletos.

4.5. Variables

Mycobacterium tuberculosis, edad, sexo, residencia, tipo de muestra y susceptibilidad a los fármacos de primera línea.

4.6. Operacionalización de las variables (anexo B)

4.7. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

Métodos: Se revisó los registros existentes de la base de datos del Laboratorio Clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Técnicas: La información de los pacientes fue recolectada a través de la base de datos del Laboratorio Clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso, el cual proporcionó sólo los datos necesarios para las variables sin ningún tipo de identificación, para de esta manera garantizar la anonimidad de cada paciente.

Instrumentos: Formulario de recolección creado por los autores (Anexo C).

4.8. Procedimientos

Autorización: Se solicitó el permiso a la oficina de docencia e investigación y el laboratorio clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso mediante un oficio (Anexo D).

Capacitación: Se realizó una capacitación en el manejo de base digitales como SPSS Statistics 25 versión libre, revisión de fuentes bibliográficas y artículos científicos.

Supervisión: El proyecto de investigación estuvo bajo la supervisión del tutor Lcda. Diana Espinoza, docente de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca.

4.9. Plan de tabulación y análisis

Para la tabulación y análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 25 versión libre, y para la edición de gráficos y tablas estadísticas que reflejen los resultados obtenidos se usará Microsoft Excel. Las variables cualitativas y cuantitativas se representó en tablas simples y cruzadas.

4.10. Aspectos éticos

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, y cumplió con las condiciones éticas necesarias que a continuación se detalla:

Confidencialidad: Se solicitó los datos relacionados con las variables, mismos que fueron anónimos, sin ningún tipo de información que permita la identificación de los pacientes; los datos obtenidos de esta investigación fueron manejados con absoluta confidencialidad, manteniendo el anonimato, de las identidades de base de datos utilizados y siendo únicamente accesibles para las personas que estén a cargo de este estudio, según lo expresado en el Acuerdo Ministerial 5216 para el Manejo de información confidencial en el Sistema Nacional de Salud del Ecuador siguiendo lo señalado en los siguientes enunciados.

Artículo 7: “El uso de documentos que contengan información de salud no se podrá autorizar para fines diferentes a los concernientes a la atención de las/los usuarios/usuarias, evaluación de la calidad de los servicios, análisis estadísticos, investigación y docencia. Toda persona

que intervenga en su elaboración o tenga acceso a su contenido está obligada a guardar la confidencialidad respecto a la información.”

Artículo 12: “En el caso de historias clínicas cuyo uso haya sido autorizado por la/el usuario respectivo para fines de investigación o docencia, la identidad del/a usuario/a deberá ser protegido sin que pueda ser revelada por ningún concepto.”

Balance riesgo-beneficio: La investigación tuvo un riesgo mínimo, referente a la posibilidad muy reducida de que los datos pudieran filtrarse a terceras personas y pueda ser utilizada con otros fines. El beneficio del estudio permitió obtener estadísticas actualizadas de los cambios en el perfil de susceptibilidad de *M. tuberculosis* frente a fármacos de primera línea de tratamiento y diferentes factores de riesgo asociados a nuestra población, siendo un aporte importante a los profesionales de la salud.

Conflicto de intereses: Declaramos no tener ningún conflicto de interés, ya sea de tipo personal, económico, político o financiero que pueda influir en su juicio, así como tampoco beneficio de fuentes externas que pudieran tener interés en la información que se obtendrá del estudio.

Idoneidad del investigador: Al ser estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico y cumplir con el avance académico establecido, estuvimos en la capacidad de desarrollar el estudio.

Capítulo V

5.1. Resultados

En el presente estudio, en el año 2021 se registraron 712 cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* de los cuales 55 resultaron positivos, y de estos a 19 aislamientos se realizó las pruebas de susceptibilidad a fármacos. Mientras tanto, en el año 2022 se registraron 1131 cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* de los cuales 94 resultaron positivos, y de ellos a 27 aislamientos se realizó las pruebas de susceptibilidad a fármacos.

Tabla 1. Frecuencia de *Mycobacterium tuberculosis* en el Hospital Vicente Corral Moscoso en los años 2021 y 2022.

CULTIVO	2021	2022
Negativo	92,3 % (657)	91,7 % (1.037)
Positivo	7,7 % (55)	8,3% (94)
Total	100,0% (712)	100,0% (1.131)

Fuente: Base de datos
Elaborado por: Autores

Análisis: En el año 2021, se realizó un total de 712 cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* de los cuales, el 7,7% (55) fueron positivos, mientras que en el año 2022 se realizó un total de 1.131 cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* de los cuales, el 8,3% (94) fueron positivos.

Tabla 2. Realización de pruebas de susceptibilidad a fármacos de primera línea para *Mycobacterium tuberculosis* en los años 2021 y 2022.

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS	2021	2022
Si	34,5% (19)	28,7% (27)
No	65,5% (36)	71,3% (67)
Total	100,0% (55)	100,0% (94)

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Autores

Análisis: Del total de 55 cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis* en el año 2021, al 34,5% (19) se realizó pruebas de susceptibilidad a fármacos de primera línea, mientras que al 65,5% (36) no se le realizó. En el año 2022, del total de 94 cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis*, al 28,7% (27) se realizó pruebas de susceptibilidad a fármacos de primera línea, mientras que al 71,3% (67) no se le realizó.

Tabla 3. Perfil de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos de primera línea de tratamiento en los años 2021 y 2022.

FÁRMACOS	Sensible		Intermedio		Resistente		TOTAL	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
Rifampicina	84,2% (16)	92,6% (25)	10,5% (2)	0,0% (0)	5,3% (1)	7,4% (2)	100,0% (19)	100,0% (27)
Isoniacida	100,0% (19)	66,7% (18)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	33,3% (9)	100,0% (19)	100,0% (27)
Etambutol	89,4% (17)	100,0% (27)	0,0% (0)	0,0% (0)	10,5% (2)	0,0% (0)	100,0% (19)	100,0% (27)
Estreptomicina	94,7% (18)	77,8% (21)	0,0% (0)	0,0% (0)	5,3% (1)	22,2% (6)	100,0% (19)	100,0% (27)

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Autores

Análisis: Con respecto al perfil de susceptibilidad de *M. tuberculosis*, en el año 2021, el 5,3% de los aislados presentó resistencia a rifampicina, mientras que, en el año 2022 hubo un incremento de la resistencia a este antibiótico al 7,4%; con respecto a isoniacida en el año 2021, el 100 % de los aislamientos fueron sensibles, sin embargo, en el año 2022, el 33,3% fueron resistentes; asimismo, en el año 2021, el 10,5% de los aislamientos fueron resistentes a etambutol y en el año 2022, el 100 % fue sensible. Finalmente, en el año 2021, el 5,3% presentó resistencia a estreptomicina y en el año 2022 se evidencia un incremento significativo de la resistencia a este antibiótico al 22,2%.

Tabla 4. Correlación de la frecuencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos de primera línea de tratamiento con las variables de estudio.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS		2021	2022
SEXO	Masculino	75,0% (3)	61,5% (8)
	Femenino	25,0% (1)	38,5% (5)
EDAD	0-10	0,0% (0)	0,0% (0)
	11-20	25,0% (1)	0,0% (0)
	21-30	25,0% (1)	7,7% (1)
	31-40	0,0% (0)	38,5% (5)
	41-50	0,0% (0)	0,0% (0)
	51-60	0,0% (0)	7,7% (1)
	61-70	25,0% (1)	23,1% (3)
	> 70 años	25,0% (1)	23,1% (3)
RESIDENCIA	Rural	100,0% (4)	46,2 (6)
	Urbana	0,0% (0)	53,8 (7)
TIPO DE MUESTRA	Pulmonar	75,0% (3)	84,6% (11)
	Extrapulmonar	25,0% (1)	15,4% (2)
Total		100,0% (4)	100,0% (13)

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Autores

Análisis: Del total de aislados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* que presentaron resistencia a algún fármaco de primera línea, 4 fueron en el año 2021 y 13 en el año 2022, de estos: el 75,0% (3) fue en el sexo masculino y 25,0% (1) en el sexo femenino en el año

2021; mientras que, en el año 2022, el 61,5% (8) en el sexo masculino y 38,5% (5) en el sexo femenino. Con respecto a la edad, predominó el grupo etario de 21 – 30 años con el 25% en el año 2021 y el 7,7 en el año 2022; y el grupo de mayores de 60 años con el 50% en el año 2021 y el 46,2% en el año 2022. De acuerdo con el lugar de residencia, en el año 2021, el 100,0% (4) de los casos pertenecieron al área rural, y en el año 2022, el 46,2% (6) perteneció al área rural y el 53,8% (7) al área urbana. Finalmente, el mayor número de aislados de *M. tuberculosis* fueron a partir de muestras pulmonares, siendo el 75,0% (3) en el año 2021 y el 84,6% (11) en el año 2022.

Capítulo VI

6.1. Discusión

La TB es una de las enfermedades infectocontagiosas de evolución crónica que causa miles de casos nuevos cada año, se estima que la tercera parte de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* debido a su alta capacidad de transmisión, sin embargo, afecta principalmente a pacientes con compromiso en su sistema inmunológico (72).

La presente investigación se basa en la revisión y análisis de la base de datos del Laboratorio Clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso en los años 2021 y 2022, encontrándose que del total de cultivos para *M. tuberculosis*, el 7,7% fue positivo en el año 2021, y el 8,3% en el año 2022, dichos resultados concuerdan con el estudio realizado en Colombia por Méndez *et al.*, en el año 2018, en donde se evidencia una frecuencia del 8,74% (73); y así también con el estudio realizado en el año 2020 por Ortega *et al.*, en Guayaquil, en el cual se presenta una frecuencia de 7,3% para *M. tuberculosis* (74).

En relación al perfil de susceptibilidad de *M. tuberculosis*, la OMS en el año 2018 definió que el 51% de las personas con TB confirmada bacteriológicamente presentó resistencia a algún fármaco de primera línea, y se registraron 500.000 casos de tuberculosis resistente a rifampicina, de los cuales el 78% fue TB-MDR (75). Además, un estudio internacional dirigido por la OMS y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) descrito por Montero *et al.*, en el año 2018, demostró que la resistencia a los diferentes antibióticos es 10 veces mayor en Europa Oriental y Asia Central; y se reportó en dos provincias de China que, en 1 de cada 10 pacientes nuevos con TB, se les aisló cepas resistentes a múltiples fármacos (76).

En el estudio realizado por Mulliqui *et al.*, en Kosovo en el año 2019, de 316 aislamientos de *M. tuberculosis*, el 72,0% presentó resistencia a estreptomycin, el 7,0% a etambutol y el 8,0% a isoniazida (77). Estos datos se asemejan a los obtenidos en nuestro estudio en el que, en el año 2021, el 10,53%, de los aislados fueron resistentes a etambutol y en el año 2022, el 33,3% fueron resistentes a isoniazida y el 22,2% a estreptomycin. Asimismo, en el estudio realizado en el año 2016, por Sánchez *et al.*, en Ecuador, el 9,9% de los aislamientos presentó resistencia a isoniazida y el 2,8% a estreptomycin (78); estudios mencionan que la resistencia a estreptomycin podría estar relacionado con el uso de este fármaco para otros fines de tratamiento contra otras infecciones bacterianas (75).

Al ser la edad y el sexo un factor de riesgo para el desarrollo de TB se analizó el estudio de Quezel *et al.*, en España en el año 2020, el 66,6% correspondían al sexo masculino y se encontraban en el grupo de edad de 36 a 55 años con el 43,4% (79); y en el estudio de Fregona *et al.*, en Brasil en el año 2017, el 76% de los casos de TB resistente fue en el sexo masculino, presentándose principalmente en el grupo etario comprendido entre los 20 a 39 años con el 48% (80). Estos datos se asemejan al presente estudio en el cual el 75,0% y el 61,5% fueron del sexo masculino y el 38,5% pertenecía al grupo etario de 31 - 40 años en el año 2022.

En el año 2011, Arrossi *et al.*, concluye que el lugar de residencia es una condición geográfica que puede representar dificultad en el acceso al servicio de salud para la TB y que el riesgo de abandonar el tratamiento es alrededor de tres veces mayor en los pacientes que viven alejados del centro de salud (81), esto podría explicar los datos obtenidos en nuestro estudio en el que, en el año 2021 el lugar de residencia con mayor porcentaje de casos para *M. tuberculosis* resistente fue el área rural con el 100,0% (4); sin embargo, difiere con los datos obtenidos en el año 2022, donde el 53,8% (7), fueron del área urbana; y guardan relación con el estudio realizado por Montalvo *et al.*, en el año 2018 en Perú, en 3602 pacientes, de estos el 93,28% perteneció al área urbana y el 6,72% al área rural (82).

De acuerdo a la literatura revisada se ha evidenciado que *M. tuberculosis* se aísla frecuentemente en muestras pulmonares debido al tropismo celular que tiene por los alvéolos pulmonares conformado por células epiteliales, neumocitos tipo 1 o células alveolares planas y por la alta capacidad de transmisión de un individuo a otro por la inhalación de las microgotas que contienen el bacilo, las cuales son expulsadas por la persona infectada (83), esto se correlaciona con la presente investigación, en donde los cultivos positivos para *M. tuberculosis* resistente fueron a partir de muestras pulmonares en ambos años de estudio (75,0% y 84,6%).

Capítulo VII

7.1. Conclusiones

En base al análisis de datos y la respectiva asociación de variables del estudio se concluye lo siguiente:

- En el Hospital Vicente Corral Moscoso, la frecuencia de *M. tuberculosis* tuvo una diferencia del 0,6% entre los años 2021 y 2022.
- La resistencia a rifampicina en el año 2022 aumenta con el 2,1% en relación al año 2021; el total de aislados presentó mayor frecuencia de resistencia a isoniacida con el 33,3% en el año 2022, comparado con el año 2021 en el cual todos los aislamientos resultaron sensibles; la resistencia a etambutol fue del 5,3% en el año 2021, en comparación con el año 2022 en el cual el 100% de los aislados fue sensible; y finalmente, la resistencia a estreptomycin en el año 2022 aumenta con el 11,7% en relación al año 2021.
- La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos de primera línea de tratamiento predominó en el sexo masculino y en los grupos etarios de 21 - 30 años y mayores de 60 años.
- La residencia más afectada fue el área rural con el 100% en el año 2021, sin embargo, en el año 2022 fue el área urbana con el 53,8%.
- El mayor número de aislamientos fueron a partir de muestras pulmonares con el 75,0% en el año 2021 y el 84,6% en el año 2022.

7.2. Recomendaciones

- Reforzar las charlas realizadas por el Ministerio de Salud Pública dirigidas hacia la población en general y personal de salud para la prevención de la tuberculosis.
- Promover charlas educativas dirigidas a la población general para la concientización de la resistencia a los fármacos, en donde se indique que los pacientes con sintomatología de TB acudan a la casa de salud más cercana, para un diagnóstico oportuno y de ser el caso la correcta prescripción de los medicamentos y así evitar la automedicación y propagación de la enfermedad con cepas multirresistentes.
- Concientizar al personal de salud acerca de la disminución de la atención a enfermedades como la tuberculosis desde la pandemia por COVID-19 y continuar con los programas seguimiento personal a los pacientes con TB que han sido previamente tratados para realizar visitas aleatorias y confirmar el cumplimiento del esquema de tratamiento.
- Hacer énfasis sobre la importancia del uso de mascarillas como principal elemento de protección personal dentro del área hospitalaria independientemente de que haya COVID-19 o no, para prevenir el contagio de enfermedades respiratorias y de igual forma el contacto con *M. tuberculosis*.

Referencias

1. González J. Microbiología de la tuberculosis. *Semin Fund Esp Reumatol*. 1 de enero de 2014; 15(1): 25-33.
2. Vargas R, Bayona M, Ante L. Tuberculosis, una Enfermedad de Ayer, de Hoy y del Futuro. *Medicina*. 2013; 35(3): 227-236.
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normalización; 2018.
4. Gómez V, Gómez A, Robledo J, Hernández J. Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. *Rev. Salud Pública*. 1 de julio de 2018; 20 (4): 491-497.
5. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO; 2021.
6. Ventura R, Vergara M. Susceptibilidad y perfil de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas de primera línea, Lambayeque 2011. *Rev Exp en Med Hosp Reg Lambayeque*. 30 de junio de 2015; 1(1): 11 - 14.
7. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis. Manual. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2017.
8. Túñez V, García M, Pérez M, Lado F. Epidemiología de la tuberculosis. *Med Integral*. 2012; 39(5): 172-80.
9. Organización Mundial de la Salud (OMS). 73.a Asamblea Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2020.
10. Caminero J, García J, Cayla J, García F, Palacios J, Ruiz J. Tuberculosis con resistencia a fármacos: nuevas definiciones de la OMS y su implicación en la Normativa de SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58(1): 87-89.
11. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2019. Geneva: WHO; 2019.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre la tuberculosis 2020. Ginebra. OMS; 2020.
13. Ruiz F, Arzuza L, Guerra M, Maestre R. Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones. *Rev Cubana de Med Trop*. 2020; 72(2): e525.
14. Quimi D, Quintero R, Vélez E, Acuña N. Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en pacientes del cantón Durán, Ecuador. *Revista Eugenio Espejo*. 2022;16(1): 81-89.
15. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tuberculosis. 2021.
16. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antimicrobianos. 2020.
17. Castro J. Informe Mundial sobre la TB 2017 de la OMS, el avance hacia el fin de la TB es demasiado lento. Unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias; 2017.
18. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Boletín anual Tuberculosis 2018. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2018.
19. Warria K, Nyamthimba P, Chweya A, Agaya J, Achola M, Reichler M, et al. Tuberculosis disease and infection among household contacts of bacteriologically confirmed and non-confirmed tuberculosis patients. *Trop Med Int Health TM IH*. 2020; 25(6): 695-701.
20. Tucci P. Desarrollo de herramientas que contribuyan al diagnóstico de la infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*. Agencia Nacional de Investigación e Innovación. 2020.
21. Murray P, Rosenthal R, Pfaller M. Microbiología Médica. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016.

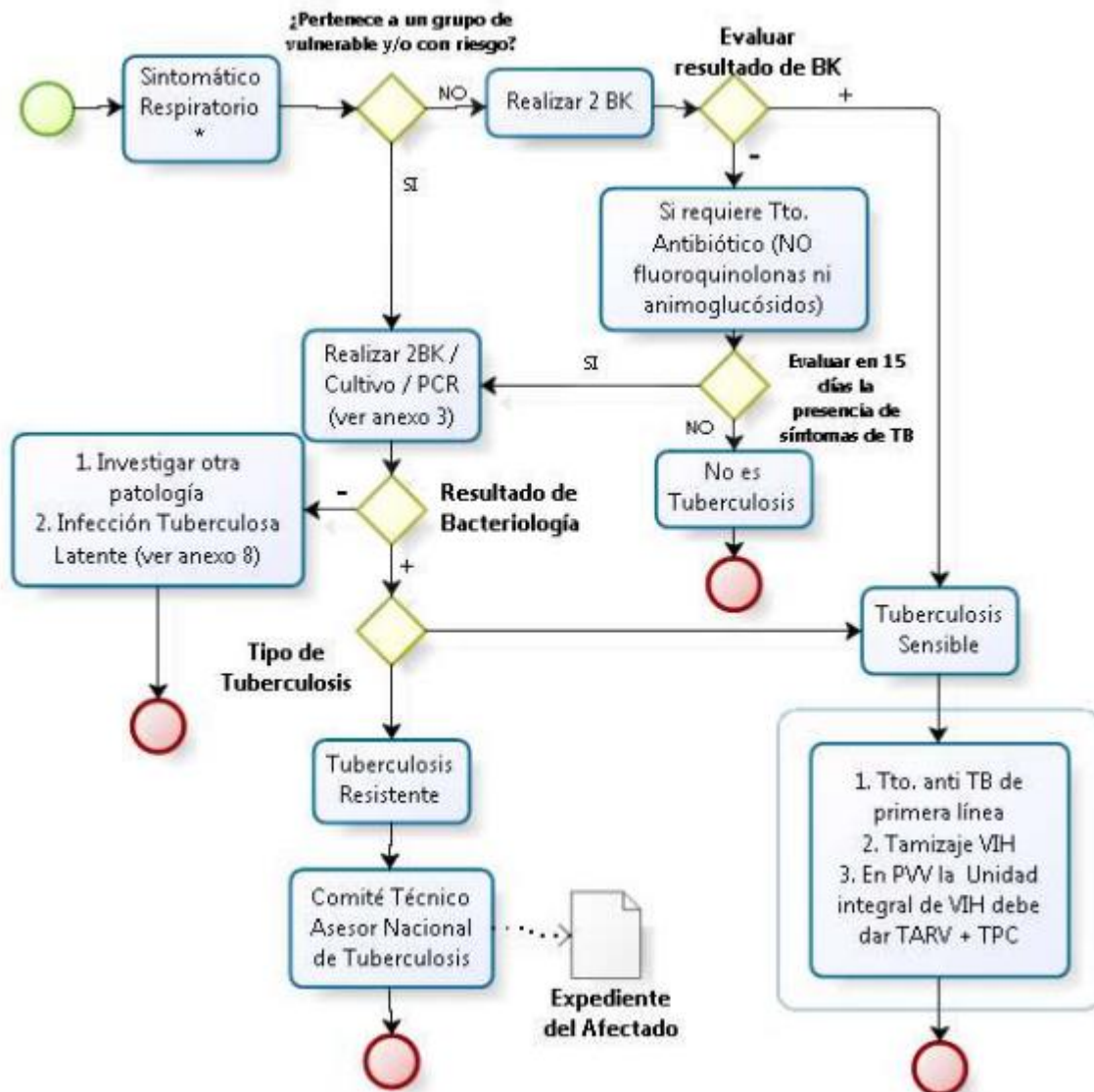
22. Mosquera S, Mesa M, Rojas M. Estrategias alternativas para el diagnóstico de tuberculosis: una opción para los pacientes paucibacilares. *Medicina y Laboratorio*. 2017; 23 (11-12):513-550.
23. Carrol K, Morse S, Miller S, Mietzner T. *Microbiología Médica*. 27.a ed. México: McGraw Hill; 2016.
24. Barba J. Tuberculosis ¿Es la pandemia ignorada?. *Rev Mex Patol Clínica Med Lab*. 2020; 67(2): 93-112.
25. Alcívar L, Arteaga M, Cando M, Vines T, Macías E, Cevallos W. Factores que inciden en la presencia de tuberculosis. *Dom. Cien*. 2018; 4 (4): 69-97.
26. Castañeda C, Morales J. Tuberculosis Miliar y Ganglionar, Reporte de un Caso y Revisión Literaria. *Dominio de las Ciencias*. 2021; 7(4): 1005-1019.
27. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Guías de Práctica Clínica del Servicio de Pediatría*. Perú: Ministerio de Salud; 2020.
28. Hernandez A, Navarro F, Reding A. Factores de riesgo en pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en un hospital de concentración de la Ciudad de México. *Salud pública Méx*. 2020; 62 (4): 452-453. 37.
29. Córdoba C, Buriticá P, Pacheco R, Mancilla A, Valderrama A, Bergonzoli G. Factores de riesgo asociados con recaídas de tuberculosis pulmonar en Cali, Colombia. *Biomédica*. 2020; 40 (1): 102-1.
30. Vines T, Acosta F, Zambrano D, Pinargote L. Riesgos y consecuencias de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar. *RECIMUNDO*. 2021;5(3):257-267.
31. Flores J, Cancino J, Chavez L. Lipoarabinomannan as a Point-of-Care Assay for Diagnosis of Tuberculosis: How Far Are We to Use It? *Front Microbiol*. 2021;12: 638047.
32. Hunter R, Hwang S, Jagannath C, Actor J. Cord factor as an invisibility cloak? A hypothesis for asymptomatic TB persistence. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;101: S2-8.
33. Mecanismos Celulares De La Virulencia De *Mycobacterium tuberculosis*. Ejemplius [Internet]. 2021 [citado 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://ejemplius.com/muestras-de-ensayos/mecanismos-celulares-de-la-virulenciade-mycobacterium-tuberculosis/>
34. Noda G, Barrios M, Díaz Y. Evasión del sistema inmune por el *Mycobacterium tuberculosis*: Mecanismos moleculares. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*. 2018; 9(2): 191-204. 56.
35. Kim J, Silwal P, Jo E. Host-Pathogen Dialogues in Autophagy, Apoptosis, and Necrosis during Mycobacterial Infection. *Immune Netw*. 2020; 20(5): e37.
36. Méndez M. Genes y determinantes de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* que contribuyen a la evasión de la respuesta inmune. *Vaccimonitor*. 2020; 29(2): 82-92.
37. Chiner Á, Sánchez L, Corander J, Gagneux J, Harris S, Young D, González F, Comas I. Genomic determinants of speciation and spread of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Sci. Adv*. 2019; 5: eaaw3307.
38. Mashabela G, de Wet T, Warner D. *Mycobacterium tuberculosis* Metabolism. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(4).
39. Amado S, Moreno S, Martínez S, Lasso J, Laserna A. Tuberculosis extrapulmonar, un reto clínico vigente. *Univ Médica*. 2020; 61(4).
40. García R, Cervantes E, Reyes A. Tuberculosis, un desafío del siglo XXI. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2016; 63 (2): 91-99.
41. Cardona P. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(1):38-46.
42. Highsmith H, Starke J, Mandalakas A. 29 - Tuberculosis. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children (Ninth Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2019.
43. Moule M, Cirillo J. *Mycobacterium tuberculosis* Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 65.

44. Cardona P. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question?. *Int J Mycobacteriology*. 2016; 5(4): 400-407.
45. Tucci P. Desarrollo de herramientas que contribuyan al diagnóstico de la infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*. Agencia Nacional de Investigación e Innovación. 2020.
46. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2015.
47. Rodríguez R. *Vademécum Académico de Medicamentos*. México: McGraw Hill; 2015. 63.
48. Fernandes G, Nunes H, Dos Santos J. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Crit Rev Anal Chem*. 2017; 47(4): 298-308. 64.
49. Pecho S, Navarro C, Chiappe A. Resistencia a isoniácida, un problema de salud pública: historia y tratamiento. *Rev Peru Investig En Salud*. 2019; 3(2): 81-8. 65.
50. Peña C, Escobar N. Tuberculosis con resistencia a rifampicina en Chile. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2021; 37(1): 74-81. 66.
51. Vera K, Dávila M, Gusqui I, Anguisaca K, López M, Guartizaca V, Morales A. Mecanismos moleculares y manejo clínico de la tuberculosis resistente a fármacos: ¿Un enemigo invencible?. *Arch Venez Farmacol Ter*. 2019; 38(2): 77-92.
52. Malbrán C. Método de determinación de sensibilidad antimicrobiana INEI. Servicio antimicrobianos. 2019.
53. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz J, García J, Calpe J, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(1): 24-30.
54. Mashabela G, de Wet T, Warner D. *Mycobacterium tuberculosis* Metabolism. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(4).
55. Piubello A. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. Paris: Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires; 2018. 71.
56. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013. Ginebra: OMS; 2013.
57. Alvis N, Carrasquilla M, Gómez V, Robledo J, Alvis N, Hernández J. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. *Biomédica*. 2017; 37(3): 397-407.
58. Jam M, León Y, Sierra D. Tuberculosis pulmonar: estudio clínico epidemiológico. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2017; 33(3): 321-330.
59. Creswell J, Castilla T. *Manuales de Capacitación para el Manejo de la Tuberculosis*. 1ra ed. Perú: Ministerio de Salud; 2015.
60. Arias F, Gutiérrez R, Gallardo M, Moreno M, Muñoz I, Kohan K, Scappaticcio A, Figueroa J, Díaz A. *Manual de procedimientos técnicos para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis*. Chile: Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia; 2019.
61. López B, Imaz M. *Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis*. 2a ed. Lima: ORAS - CONHU; 2019.
62. Mendoza E. Recolección y procesamiento de muestras [Internet]. 2015 [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: http://www.fcq.uach.mx/phocadownload/DOCENCIA/MATERIAL-DEESTUDIO/micobacterias/muestras/muestras_tb.html
63. López L, Hernández M, Colín C, Ortega S, Cerón G, Franco R. Las tinciones básicas en el laboratorio de Microbiología. *Medigraphic*. 2014; 3(1): 10-18. 81.
64. Corrales L, Caycedo L. Principios fisicoquímicos de los colorantes utilizados en microbiología. *NOVA*. 2020; 33(18): 73-100.
65. Riedel S, Hobden J, Miller S, Morse S, Mietzner T, Detrick B, Mitchell T, Sakanari J, Hotez P, Mejia R. *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica*. 27a ed. México: McGraw Hill Interamericana. 2017.

66. Delgadillo J, Padilha C, Rodríguez K. Los pros y contras de los métodos de diagnóstico microbiológico de tuberculosis. Universidad Nuestra Señora de la Paz. 2018.
67. Scappaticcio M, Arias F, Figeroa J. Guía técnica para cultivo de micobacterias en medio líquido. 2018; 29.
68. Delgadillo J, Padilha C, Rodríguez K. Los pros y contras de los métodos de diagnóstico microbiológico de tuberculosis. Universidad Nuestra Señora de la Paz. 2018.
69. Alcaide F, Esteban J, González J, Palacios J. Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2017; 35(8): 529-535.
70. Kit BD BACTEC MGIT 960 SIRE. Becton, Dickinson and Company; 2016.
71. Manual GeneXpert. Xpert MTB/RIF. Cepheid Innovation; 2018.
72. Paneque E, Rojas L, Pérez M. La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. Rev Habanera Cienc Médicas. 2018; 17(3): 353-363.
73. Méndez Y, Caicedo E, Urrutia J, Cortés H, Ávila N, Alvarez G. Comparación de factores socioeconómicos y diagnósticos relacionados con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, en Boyacá, durante 2015. Univ Médica. 2018; 59(4): 9-16.
74. Ortega K. Prevalencia de tuberculosis en pacientes de 18 a 40 años, atendidos en el área de consulta externa de un centro de salud de la ciudad de Guayaquil, año 2020 [Tesis de pregrado]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2020. Disponible en: <http://201.159.223.180/bitstream/3317/16649/1/T-UCSG-PRE-MEDENF-660.pdf>
75. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Washington, D.C: OPS; 2022.
76. Montoro E. La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. 2018; 16(1).
77. Bajrami R, Mulliqi G, Kurti A, Lila G, Raka L. Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients referred to tuberculosis reference laboratory in Kosovo. Int J Mycobacteriol. 2019; 8: 22-24.
78. Sánchez J, Granda J, Medina S, Kure N, Antepara R. Sensibilidad a drogas de primera línea frente a cepas de *M. tuberculosis* del CRN Micobacterias, Guayas, 2016. 2018; 2(1).
79. Quezel N, Sánchez A, Ortega M, Pérez M, Acosta F, Guzman A, Correa A, Bermudez P. Antituberculosis drug resistance in isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex in southeast Spain. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2020; 20: 183-186.
80. Fregona G, Cosme L, Moreira C, Bussular J, Dettoni V do V, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. Rev Saúde Pública. 2017; 51: 41.
81. Arrossi S, Herrero M, Greco A, Ramos S. Factores asociados a la no-adherencia al tratamiento de la tuberculosis: revisión de la literatura. Econ Soc. 2011.
82. Montalvo R, Ramírez M, Bruno A, Vilchez S, Damián M, Quisurco M. Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogorresistente en el centro de Perú. 2020; 68(2): 245-250
83. Rodríguez A, Cazares C, Ugalde M. Caracterización de la tuberculosis sensible en el Ecuador: una visión epidemiológica a un antiguo y latente problema de salud. Rev Fac Cienc Médicas Quito. 2017; 42(1): 128-136.

Anexos

Anexo A. Algoritmo de diagnóstico de tuberculosis en Ecuador.



Tomado de: Manual de normas y procedimientos para el manejo para el control de la Tuberculosis en el Ecuador. Algoritmo para el diagnóstico de TB. 2018.

Anexo B. Operacionalización de variables.

Variables	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Es una especie de bacteria patógena de la familia <i>Mycobacteriaceae</i> y el agente causal de la tuberculosis.	Biológico	Base de datos de laboratorio	Positivo Negativo
Edad	Periodo de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento hasta la fecha actual.	Años cumplidos	Base de datos de laboratorio	0 - 10 años 11 - 20 años 21 - 30 años 31 - 40 años 41 - 50 años 51 - 60 años 61 - 70 años > 70 años
Sexo	Condición biológica que permite distinguir entre hombres y mujeres.	Fenotipo	Base de datos de laboratorio	Masculino Femenino
Residencia	Espacio geográfico ocupado por el paciente y sus contactos de forma permanente.	Área geográfica	Base de datos de laboratorio	Urbana Rural
Tipo de muestra	Cualquier líquido, mucosa, tejido, secreción, aspirado biológico proveniente del organismo del paciente.	Biológico	Base de datos de laboratorio	Pulmonar Extrapulmonar
Susceptibilidad	Susceptibilidad de una bacteria a la inhibición por la acción de un antimicrobiano.	Biológico	Base de datos de laboratorio	Sensible, Intermedio y Resistente a: <ul style="list-style-type: none"> ● Isoniacida ● Rifampicina ● Etambutol ● Estreptomina

Anexo C. Formulario de recolección de información.

	UNIVERSIDAD DE CUENCA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO
<p>Análisis comparativo del perfil de susceptibilidad de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> frente a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo 2021 - 2022.</p> <p>Objetivo: Realizar un análisis comparativo del perfil de susceptibilidad de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> frente a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo 2021 – 2022.</p>	
<p>1. Periodo: 2021 _____ 2022 _____</p> <p>2. Datos demográficos</p> <p>Edad: _____</p> <p>Sexo:</p> <p>Masculino _____ Femenino _____</p> <p>Residencia: Urbana _____ Rural _____</p> <p>3. Diagnóstico de laboratorio</p>	
<p>Tipo de muestra:</p> <p>Pulmonar _____</p> <p>Extrapulmonar _____</p>	
<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i>:</p> <p>Positivo _____</p> <p>Negativo _____</p>	<p>Susceptibilidad: Sensible (S), Intermedio (I) y Resistente (R)</p> <p>_____ Isoniacida</p> <p>_____ Rifampicina</p> <p>_____ Etambutol</p> <p>_____ Estreptomicina</p>

Anexo D. Oficio para la Unidad de Docencia e Investigación del Hospital Vicente Corral Moscoso.

UCUENCA

Cuenca, 21 de junio del 2022

Dra. Andrea Astudillo Carrera

**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
VICENTE CORRAL MOSCOSO**

Presente. –

De nuestra consideración:

Con un cordial saludo nos dirigimos a usted, después de expresarle éxitos en sus funciones con la finalidad de solicitar de la manera más comedidamente su autorización para que nosotras: **María Camila Rojas Aragones con C.I. 01505878920 y Tatiana Elizabeth Torres Largo con C.I. 01503123951**, estudiantes de la Carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, podamos acceder a la base de datos de Laboratorio Clínico con el objetivo de recolectar la información necesaria para realizar el proyecto de investigación titulado: **Análisis comparativo del perfil de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* frente a fármacos de primera línea de tratamiento en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo 2021 - 2022**. Dirigido por la Lic. Diana Espinoza, previo a la obtención del título de licenciadas en Laboratorio Clínico. Además, mediante el presente documento nos comprometemos a que toda la información recolectada de los pacientes se utilizará únicamente en el proyecto de investigación y bajo confidencialidad.

En espera de una favorable respuesta, anticipamos nuestro agradecimiento.

Atentamente,



María Camila Rojas Aragones



Tatiana Elizabeth Torres Largo