



Implementación de las guías nacionales de tuberculosis para la realización de cultivos y pruebas de sensibilidad en Guatemala en el 2013*

Maritza Samayoa-Peláez,¹ Nancy Ayala,² Zaida E. Yadon³ y Einar Helda⁴

Forma de citar (artículo original)

Samayoa-Peláez M, Ayala N, Yadon ZE, Helda E. Implementation of the national tuberculosis guidelines on culture and drug sensitivity testing in Guatemala, 2013. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(1):44-50.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la eficacia de la implementación de las guías del Programa Nacional contra la Tuberculosis sobre cultivos y pruebas de sensibilidad en Guatemala, sobre todo en los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa o con antecedentes de tratamiento antituberculoso, mediante la investigación de las tasas de notificación por departamentos (o zonas geográficas), por tipos y categorías de la enfermedad y el examen de los resultados del cultivo y las pruebas de sensibilidad.

Métodos. Estudio transversal de investigación operativa en el cual se fusionaron y se vincularon todos los pacientes registrados en el Programa Nacional contra la Tuberculosis y el Laboratorio Nacional de Referencia en el 2013, tras la eliminación de los duplicados. Se calculó la proporción de casos con cultivo (en los casos nuevos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa) y de casos con cultivo y prueba de sensibilidad (en los casos anteriormente tratados) y se analizaron por departamentos.

Resultados. Se registraron 3 074 pacientes con diagnóstico de tuberculosis (de todas las formas), lo cual representa una tasa de notificación de 20 casos por 100 000 habitantes. De estos pacientes, 2 842 fueron casos nuevos de tuberculosis, de los cuales 2 167 (76%) con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva, 385 (14%) con tuberculosis pulmonar y baciloscopia negativa y 290 casos (10%) con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar. Los casos con antecedentes de tratamiento antituberculoso fueron 232 (8%). Las tasas de notificación (de todas las formas) según el departamento oscilaron entre 2 y 68 casos por 100 000 habitantes y las tasas más altas se observaron en el suroeste y en parte del noreste de Guatemala. De los casos nuevos de tuberculosis, 136 contaban con cultivo y 55 con prueba de sensibilidad; los resultados de estas pruebas revelaron 33 casos completamente sensibles, 9 casos monorresistentes, 3 casos polirresistentes y 10 casos de tuberculosis multirresistente (MDR). Solo 21 (5%) de los casos nuevos de tuberculosis pulmonar y baciloscopia negativa contaban con cultivo. De los 232 pacientes anteriormente tratados, 54 (23%) contaban con cultivo y 47 (20%) con prueba de sensibilidad, cuyos resultados fueron 29 casos completamente sensibles, 7 monorresistentes, 2 polirresistentes y 9 casos de tuberculosis MDR. De 22 departamentos (incluida la capital), en 7 (32%) se efectuaba cultivo y prueba de sensibilidad a los casos nuevos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa y en 13 departamentos (59%) a los casos de tuberculosis anteriormente tratada.

Conclusiones. Pese a la existencia de directrices nacionales, solo 5% de los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa contaba con cultivo y solo 20% de los casos de tuberculosis anteriormente tratada contaba con cultivo y prueba de sensibilidad. En varios departamentos no se llevaban a cabo cultivo ni prueba de sensibilidad. Es preciso que se corrijan estas deficiencias en Guatemala si el país busca limitar la diseminación de la farmacorresistencia en su progreso hacia la eliminación total de la tuberculosis.

Palabras clave

Tuberculosis; técnicas de diagnóstico del sistema respiratorio; técnicas de diagnóstico, normas; tuberculosis resistente a múltiples medicamentos; investigación operativa; Guatemala; América Latina.

* Traducción oficial al español del artículo original en inglés efectuada por la Organización Panamericana de la Salud. En caso de discrepancia entre ambas versiones, prevalecerá la original (en inglés).

¹ Programa Nacional contra la Tuberculosis, Ministerio de Salud Pública y Bienestar, Ciudad de Guatemala, Guatemala. La correspondencia se debe dirigir a Maritza Samayoa-Peláez, pelaezita@gmail.com

² Laboratorio Nacional de Referencia, Amatlan, Guatemala.

³ Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington, DC, Estados Unidos de América.

⁴ Consultor independiente, Oslo, Noruega.

Con unos 9 millones de nuevos casos y 1,5 millones de muertes a nivel mundial en el 2013 (1), la tuberculosis ocupa el segundo lugar, superada tan solo por la infección por el VIH/sida, entre las enfermedades infecciosas más importantes como causa de mortalidad. La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) —resistente a la isoniazida y a la rifampicina— constituye en la actualidad una crisis mundial de salud pública con unos 440 000 casos anuales, es decir, cerca del 3,6% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 3,0–4,4) del total de nuevos casos de tuberculosis a nivel mundial. La TB-MDR pone en peligro los avances alcanzados en el control de la tuberculosis a escala mundial (1).

Desde que en el año 1978 se inició el Programa Nacional contra la Tuberculosis (PNT) de Guatemala, su sistema de vigilancia ha venido recopilando información sobre los casos de tuberculosis de todos los centros locales y públicos en todo el país. Cuando en 1995 se introdujo el denominado tratamiento acortado estrictamente supervisado (conocido como DOTS por su sigla en inglés), el sistema de vigilancia se estandarizó aún más. Y desde el 2007, Guatemala ha estado recibiendo apoyo del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria (Ginebra, Suiza), lo cual fortaleció aún más la vigilancia y mejoró su base de datos de laboratorio. Los datos relativos a la tuberculosis de todo el país son recopilados, analizados y difundidos por el PNT.

No obstante, la tuberculosis constituye un problema de salud grave en Guatemala. En el 2012, se registraron 3 442 casos de tuberculosis (considerando todas las formas), con una tasa de notificación de 23 por 100 000 habitantes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) presenta cálculos estimativos anuales de la tasa de incidencia “real” de la tuberculosis por país, partiendo del supuesto de que todos los casos son diagnosticados y notificados. La estimación de la OMS respecto a Guatemala fue de 60 por 100 000 habitantes en el 2012; y la tasa de detección de casos, o sea, la proporción de casos notificados respecto a la estimación total, fue de tan solo un 38% (1, 2).

La TB-MDR se está convirtiendo también en un problema de salud pública en Guatemala. Una encuesta realizada en el 2003 indicó que la TB-MDR representaba un 3% de los nuevos casos de tuberculosis y un 26% de los casos de tuberculosis ya tratados anteriormente (3). Respecto al período 2006–2012, el

país notificó un promedio anual de 30 casos de TB-MDR con una tendencia al aumento; estos casos representaban menos del 35% de los 147 casos de TB-MDR estimados para Guatemala por la OMS para el 2012 (4). Por lo tanto, a pesar de las medidas tomadas para fortalecer el tratamiento y el diagnóstico de laboratorio de los casos, Guatemala sigue enfrentándose con un diagnóstico y una notificación insuficientes de los casos de tuberculosis, y hay “casos no detectados” tanto de tuberculosis de reciente aparición como de tuberculosis farmacorresistente. El número de casos notificados por los centros privados es bajo, con solo 11 casos (0,4%) en el 2014, según la base de datos del PNT.

El método tradicional de diagnóstico de la tuberculosis es la baciloscopia de esputo, una manera sencilla, de bajo costo y rápida para detectar los casos más infecciosos de tuberculosis pulmonar; sin embargo, este método tiene una sensibilidad baja y no distingue entre *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas, ni entre la tuberculosis sensible a los medicamentos y la farmacorresistente (5, 6). Por consiguiente, en Guatemala se utiliza cada vez más el cultivo de micobacterias, y más recientemente se prefiere el empleo de nuevas técnicas de diagnóstico como el Xpert MTB/RIF® (Cepheid Incorporated, Sunnyvale, California, Estados Unidos), en especial para la tuberculosis con baciloscopia de esputo negativa y la tuberculosis tratada con anterioridad (7).

Según las directrices del PNT de Guatemala, a los pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia de esputo negativa se les debe ofrecer el cultivo de esputo. En todos los casos de tuberculosis tratada con anterioridad (y los contactos de casos de TB-MDR) debe llevarse a cabo un cultivo de esputo y prueba de sensibilidad para determinar la presencia o ausencia de cepas farmacorresistentes (8). Los cultivos se llevan a cabo en siete laboratorios regionales que envían las cepas al Laboratorio Nacional de Referencia para la prueba de sensibilidad. En total, se evaluó la resistencia a los medicamentos de primera línea de 329 y 279 muestras en los años 2012 y 2013, respectivamente. El PNT no recibe sistemáticamente los resultados de laboratorio de todos los cultivos y pruebas de sensibilidad, de manera que no se conoce oficialmente la cobertura real de estas técnicas en los nuevos pacientes y en los pacientes ya tratados con anterioridad. Sin

embargo, es precisamente esa información la que resulta fundamental para la detección de las posibles brechas en la ejecución de las directrices del PNT y para establecer el camino a seguir.

Por consiguiente, este estudio tiene como objetivo determinar si las directrices del PNT para el cultivo y las pruebas de sensibilidad se aplicaron con éxito en el 2013, en particular en los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa o ya tratados con anterioridad. Los objetivos específicos fueron: a) describir las tasas de notificación de casos de tuberculosis por departamentos (zonas geográficas); b) determinar el número y la proporción de cultivos y pruebas de sensibilidad realizados en cada categoría de tuberculosis (la de reciente aparición frente a la ya tratada anteriormente); y c) establecer el perfil de la farmacorresistencia (monorresistente, poli-resistente y TB-MDR) en relación con la localización y la categoría de la tuberculosis y con el departamento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y entorno del estudio

Se llevó a cabo un estudio transversal en el que se utilizaron datos del programa y datos de laboratorio. El estudio incluyó todos los casos de tuberculosis registrados en la base de datos del PNT en el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2013.

Guatemala tiene una superficie de 108 889 km². En el 2013, el país tenía 15,8 millones de habitantes, lo cual hacía que fuera el país más poblado de Centroamérica, con una densidad de población de 145 personas/km². Guatemala tiene 22 departamentos (áreas geopolíticas). Los del sudoeste son los que tienen las tasas más elevadas de notificación de la tuberculosis. En el 2010–2012, los departamentos con las tasas más altas fueron Escuintla, Retalhuleu, Suchitupéquez, San Marcos, Izabal, Quetzaltenango y Zacapa. Estos departamentos notificaron la mayoría de los casos de tuberculosis de todo el país (52% de los casos de TB-MDR y 56% de los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva).

En Guatemala, el sistema de salud pública consta de una red de 4 875 establecimientos de atención de salud, de los cuales el 72% ofrece atención de nivel primario; el 27%, de nivel secundario; y el 1%, de nivel terciario (9). Los pacientes con tuberculosis diagnosticados en laboratorios privados son enviados al sector

público para la confirmación del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento.

Laboratorios de la tuberculosis, cultivos y pruebas de sensibilidad

La red de laboratorios de Guatemala cuenta con 288 laboratorios que realizan exámenes de baciloscopia, y siete que llevan a cabo cultivos. Las pruebas de sensibilidad los realiza el Laboratorio Nacional de Referencia de Ciudad de Guatemala y los resultados se registran únicamente en su base de datos. Además, dos hospitales públicos de Ciudad de Guatemala realizan los cultivos y las pruebas de sensibilidad de los pacientes que son hospitalizados en ellos; los resultados se notifican al PNT. En el sector privado no se realizan cultivos ni pruebas de sensibilidad.

El Laboratorio Nacional de Referencia utiliza el método de Löwenstein-Jensen (10) para los cultivos y el método de proporciones de Canetti para las pruebas de sensibilidad a cuatro medicamentos de primera línea (rifampicina, isoniazida, etambutol y estreptomina) (11). Se utiliza el análisis de nitrato reductasa para el tamizaje de la resistencia a la rifampicina y la isoniazida, y el método Genotype MTBC® (HAIN Lifescience GmbH, Nehren, Alemania) para la identificación de las especies. El Laboratorio Nacional de Referencia participa en un procedimiento de control de calidad externo, con una periodicidad anual, con el Laboratorio Supranacional (Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, Ciudad de México, México) respecto a la prueba de sensibilidad correspondiente a los cuatro medicamentos de primera línea. El Laboratorio Nacional de Referencia cumplió con las normas de calidad exigidas para la prueba de sensibilidad en el 2013.

Recopilación de datos y variables

La información relativa a los objetivos del estudio se recopiló a partir de los registros tanto del PNT como del Laboratorio Nacional de Referencia. Las variables recogidas en el estudio fueron los datos demográficos, la información sobre la localización (pulmonar o extrapulmonar) y la categoría de la tuberculosis (de diagnóstico reciente o ya tratada anteriormente) y los resultados de la baciloscopia, el cultivo y la prueba de sensibilidad. Los datos se introdujeron en Microsoft Excel™ (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos).

La base de datos del PNT forma parte del Sistema de Información Gerencial de Salud (SIGSA). El establecimiento de salud principal de cada departamento remite sus formularios de registro de casos de tuberculosis individuales de cada mes a la sede de PNT donde los datos se introducen en Microsoft Excel™.

Para este estudio, se combinaron los casos registrados en el PNT y los registrados por el Laboratorio Nacional de Referencia, y se realizó una verificación de posibles duplicados y casos con información incompleta. Se vincularon los casos utilizando el nombre y apellido de cada paciente, y se realizó una validación con el empleo de los datos de sexo, edad, fecha de notificación, lugar de registro de la tuberculosis, laboratorio que envió las muestras de esputo y fecha en la que el laboratorio presentó el resultado (con un margen de un mes antes o después de la fecha de registro de la tuberculosis). Se examinaron los registros duplicados de pacientes con tuberculosis para determinar si ambos correspondían al mismo episodio o a episodios diferentes de la enfermedad. También se examinaron las muestras de laboratorio duplicadas para determinar si correspondían a muestras del comienzo o del seguimiento del mismo episodio o de otro episodio. Si había registros duplicados del mismo episodio de la enfermedad, se mantenía únicamente el primero de ellos.

Los pacientes fueron clasificados según el resultado de la baciloscopia (negativo/positivo) y según hubieran recibido o no tratamiento previo, con objeto de determinar si el cultivo y la prueba de sensibilidad se habían realizado según lo establecido en las directrices nacionales.

Análisis y estadísticas

El análisis se llevó a cabo con la versión 2.2 del programa informático EpiData Analysis (EpiData Association, Odense, Dinamarca). La tasa de notificación de la tuberculosis por grupos de edad y por departamentos se estandarizó respecto a 100 000 habitantes. Se comparó la proporción de casos con cultivo (en los casos pulmonares de nuevo diagnóstico con baciloscopia negativa) y con cultivo combinado con un prueba de sensibilidad (en los casos de pacientes ya tratados anteriormente) de los diversos departamentos. Se analizaron por separado los datos del primer semestre y los del segundo semestre con objeto de tener en cuenta los retrasos existentes en la recepción de

los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad. Se usaron estadísticas descriptivas y de resumen para presentar los resultados.

Ética

Se obtuvo autorización del Programa Nacional contra la Tuberculosis de Guatemala y del Laboratorio Nacional de Referencia (Ciudad de Guatemala, Guatemala) para realizar este estudio. Se dispuso de la aprobación ética por parte del Comité Asesor de Ética de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (París, Francia).

Con objeto de proteger la identidad de los pacientes, se codificó la información individual y tan solo se autorizó al primer autor a ver el nombre del paciente en el caso de que fuera necesario.

RESULTADOS

Notificación de casos por departamentos

En total, se registraron 3 074 casos de tuberculosis (considerando todas las formas), lo cual corresponde a una tasa de notificación de casos de 20 por 100 000 habitantes. De estos, 2 842 fueron nuevos casos, incluidos 2 167 casos con baciloscopia positiva (76%) y 385 casos con baciloscopia negativa (14%), así como 290 (10%) casos extrapulmonares. Hubo 232 casos que habían sido tratados anteriormente (8%), de los cuales 204 con baciloscopia positiva, 20 con baciloscopia negativa y 8 extrapulmonares (cuadro 1).

En los diversos departamentos, la tasa de notificación del total de casos de tuberculosis fue de entre 2 y 68 por 100 000 habitantes (cuadro 2), mientras que la tasa de nuevos casos osciló entre 1 y 52 (figura 1). Los departamentos con las tasas más elevadas de notificación fueron los de las zonas del sudoeste y el nordeste del país. En los diversos departamentos, las proporciones de nuevos casos pulmonares con baciloscopia negativa fueron de entre el 0% y el 26%; las de casos tratados con anterioridad fueron de entre el 0% y el 14%.

Cultivo y prueba de sensibilidad según la categoría de la tuberculosis

De los 405 casos con baciloscopia negativa, 385 (95%) fueron casos nuevos y 20

CUADRO 1. Resultados del cultivo y prueba de sensibilidad según la categoría de la tuberculosis, la localización de la enfermedad y los resultados de la baciloscopia, Guatemala, 2013

Categoría, localización de la enfermedad y resultado de la baciloscopia	Total de pacientes	Con cultivo		Con prueba de sensibilidad	
	No.	No.	%	No.	%
Pulmonar con baciloscopia positiva					
Caso nuevo	2 167	106	5	48	2
Caso tratado anteriormente	204	51	25	45	22
Total	2 371	157	7	93	4
Pulmonar con baciloscopia negativa					
Caso nuevo	385	21	5	7	2
Caso tratado anteriormente	20	3	15	2	10
Total	405	24	6	9	2
Extrapulmonar					
Caso nuevo	290	9	0	0	0
Caso tratado anteriormente	8	0	0	0	0
Total	298	9	0	0	0
Todos los casos					
Caso nuevo	2 842	136	5	55	2
Caso tratado anteriormente	232	54	23	47	20
Total	3 074	190	6	102	3

Fuente: elaborado por los autores a partir de los datos del estudio.

CUADRO 2. Tasas de notificación de todos los casos de tuberculosis por cada 100 000 habitantes por departamento, Guatemala, 2013

Departamento	Población	Casos	Tasa de notificación
Escuintla	731 326	497	68,0
Retalhuleu	318 319	166	52,1
Suchitepéquez	542 059	273	50,4
San Marcos	1 070 215	368	34,4
Izabal	434 378	116	26,7
Quetzaltenango	826 143	213	25,8
Zacapa	228 810	52	22,7
Huehuetenango	1 204 324	234	19,4
Guatemala	3 257 616	519	15,9
Sololá	464 005	66	14,2
Chiquimula	388 155	51	13,1
Petén	687 192	75	10,9
Sacatepéquez	329 947	36	10,9
Santa Rosa	360 288	37	10,3
Totonicapán	506 537	51	10,1
Alta Verapaz	1 183 241	118	10,0
Baja Verapaz	284 530	27	9,5
Quiché	1 019 290	93	9,1
Jutiapa	453 369	39	8,6
El Progreso	163 537	13	7,9
Jalapa	336 484	17	5,1
Chimaltenango	648 617	13	2,0
Total	15 438 382	3 074	19,9

Fuente: elaborado por los autores a partir de los datos del estudio. Datos de población facilitados por el Instituto Nacional de Estadística de Guatemala.

(5%) habían sido tratados anteriormente. Tan solo 21 (5%) de los nuevos casos con baciloscopia negativa tuvieron resultados de cultivos (cuadro 1); un 6% en el primer semestre y un 3% en el segundo semestre (no se muestran estos datos). De los 232 casos pulmonares y extrapulmonares ya tratados anteriormente, 47 (20%) tuvieron resultados de pruebas de sensibilidad (cuadro 1); un 25% en el primer

semestre y un 17% en el segundo semestre. Se observó una cobertura baja de los cultivos y las pruebas de sensibilidad en todos los departamentos (no se muestran estos datos). De los 22 departamentos, 7 (32%) realizaron cultivos en los pacientes con baciloscopia negativa. En la tuberculosis ya tratada anteriormente, la prueba de sensibilidad se llevó a cabo en 13 departamentos (59%) del total.

Perfil de farmacorresistencia según la categoría de la tuberculosis

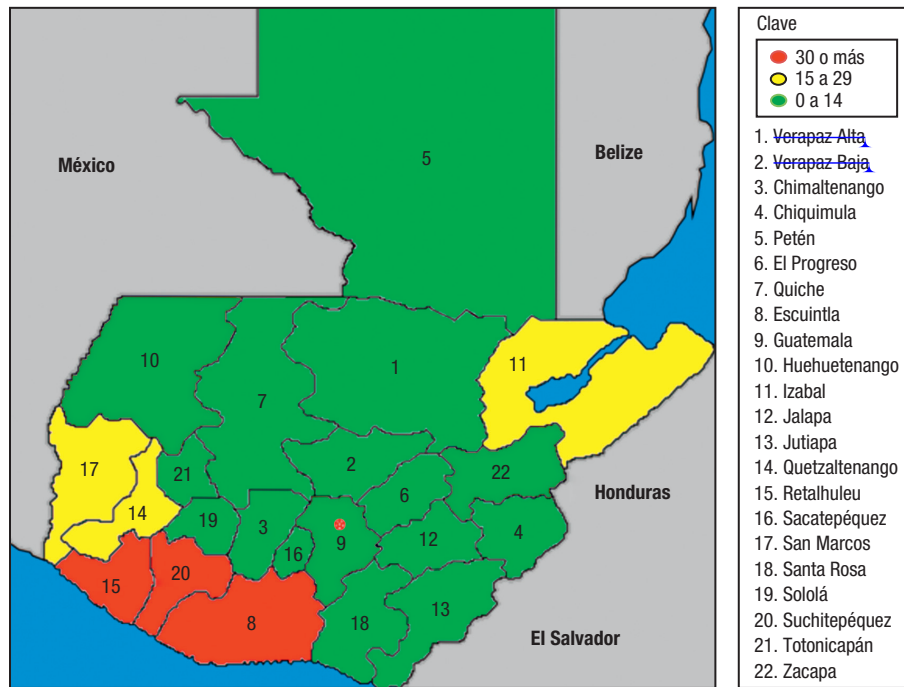
Se dispuso de resultados de prueba de sensibilidad en un total de 102 pacientes (cuadro 3). En los 55 casos nuevos de tuberculosis, un 16% de los resultados de la prueba fueron de monorresistencia, un 5% de polirresistencia y un 18% tenían TB-MDR. En los 47 casos ya tratados anteriormente, un 14% de los resultados fueron de monorresistencia, un 4% de polirresistencia y un 19% tenían TB-MDR.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de alcance nacional de Guatemala que evaluó la notificación de casos de tuberculosis por departamento, así como la observancia de las directrices nacionales con respecto a los cultivos y las pruebas de sensibilidad en los casos de tuberculosis. La tasa nacional de notificación de casos para el conjunto de todos los casos de tuberculosis fue de 20 por 100 000 habitantes, con amplias diferencias entre los distintos departamentos (entre 2 y 68 por 100 000), siendo las tasas más elevadas las del sudoeste y el nordeste. La cobertura del cultivo y la prueba de sensibilidad fue muy baja entre los pacientes considerados aptos para su aplicación. Tan solo en un 5% de los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa se dispuso de resultados de un cultivo y únicamente en 1 de cada 10 pacientes con tuberculosis ya tratados anteriormente se dispuso de un cultivo y prueba de sensibilidad. De los pacientes tratados con anterioridad, un 19% tenían TB-MDR.

Las grandes diferencias en las tasas de notificación de la tuberculosis observadas entre los distintos departamentos pueden explicarse por la notificación y el diagnóstico insuficientes. Ambas deficiencias pueden estar relacionadas con el acceso y el uso de los servicios de salud, que pueden estar ligados a diferencias de vulnerabilidad socioeconómica, educación y ocupación. En el sudoeste (incluidos los departamentos de Escuintla, Retalhuleu y Suchitepéquez), hay muchos trabajadores estacionales migratorios que cortan caña de azúcar, viven en condiciones de hacinamiento y tienen una nutrición inadecuada. Esta situación puede contribuir a producir las tasas de tuberculosis más elevadas. Las tasas bajas de departamentos como Chimaltenango y Jalapa pueden

FIGURA 1. Nuevos casos de tuberculosis por 100 000 habitantes por departamento, Guatemala, 2013



Fuente: elaborado por los autores a partir de los datos del estudio.

CUADRO 3. Farmacorresistencia estratificada según la categoría de la tuberculosis, Guatemala, 2013

Tipo de resistencia	Categoría de la tuberculosis					
	Caso nuevo		Tratado anteriormente		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	55	54	47	46	102	100
Sensibles a todos	33	60	29	62	62	61
Todos los resistentes a:						
Isoniazida	16	29	12	26	28	27
Rifampicina	8	15	9	19	17	17
Etambutol	16	29	11	23	27	26
Estreptomicina	11	20	5	11	16	16
Monorresistente a:						
Isoniazida	1	2	1	2	2	2
Rifampicina	0	0	0	0	0	0
Etambutol	0	0	3	6	3	3
Estreptomicina	8	15	3	6	11	11
Polirresistente a:						
Isoniazida + estreptomicina	3	5	2	4	5	5
TB-MDR ^a (isoniazida + rifampicina)	10	18	9	19	19	19

Fuente: elaborado por los autores a partir de los datos de estudio.

^a Tuberculosis multirresistente.

explicarse, en parte, por el hecho de que los pacientes prefieren acudir a los hospitales de la capital (12, 13).

La cobertura baja del cultivo y la prueba de sensibilidad puede haberse debido a las deficiencias en la recogida de las muestras de esputo o a los problemas de transporte a los siete laboratorios regionales centralizados. También puede haber habido problemas específicos relacionados con la organización de la logística del transporte

de muestras, o el personal de salud insuficientemente capacitado que desconocía la importancia de realizar los cultivos y las pruebas de sensibilidad en determinados casos. Por último, es posible que los pacientes hayan tenido problemas para acceder a los servicios de salud o pueden haber rehusado proporcionar una muestra de esputo.

Las tasas de notificación de la tuberculosis difieren generalmente en las distintas zonas de un país, pero la mayor parte

de las diferencias se deben por lo general a problemas de programación, como la notificación o el diagnóstico insuficientes, y no a diferencias “reales” de incidencia de la tuberculosis, a menos que haya factores de riesgo de peso (como la infección por el VIH) que desempeñen un papel importante.

A nivel mundial, un tema de debate actual es cómo llegar a los 3 millones de casos de tuberculosis a los que no se está llegando, y poder eliminar la tuberculosis (14). El transporte de las muestras de esputo a los laboratorios centralizados, así como la obtención de un rendimiento elevado de los cultivos y la prueba de sensibilidad, constituyen un verdadero reto a nivel mundial. Una encuesta de ámbito nacional llevada a cabo en Malawi indicó que, en el retratamiento de los pacientes con tuberculosis, tan solo llegaron un 40% de las muestras al Laboratorio Nacional de Referencia y menos del 15% mostraron un resultado positivo con crecimiento micobacteriano (15). De manera análoga, un estudio realizado en China indicó que la prueba de sensibilidad se llevaron a cabo en menos de un tercio de los pacientes en los que se debió haber hecho (16). En Nepal, solamente se dispuso de prueba de sensibilidad en un 10% de los pacientes tratados anteriormente (17).

Los resultados de este estudio tienen varias consecuencias operativas. En primer lugar, las grandes diferencias en las tasas de notificación de la tuberculosis entre los distintos departamentos plantean la posibilidad de que haya una notificación y diagnóstico insuficientes, y será preciso evaluar con mayor profundidad esta cuestión mediante el empleo del sistema de notificación sistemática del PNT, que incluye los siguientes aspectos: carácter integral y calidad del sistema de notificación; tasa de casos de sospecha de tuberculosis por 100 000 habitantes; y proporción de casos de sospecha con resultados positivos. Es necesaria una investigación específica para esclarecer estas cuestiones.

En segundo lugar, la mejora del acceso al cultivo y prueba de sensibilidad en los pacientes con tuberculosis ya tratados anteriormente requerirá mejorar la logística para la recogida y el transporte de muestras, así como la disponibilidad de recursos para aumentar el rendimiento del cultivo y de la prueba de sensibilidad nivel de laboratorio (18, 19).

Se sabe que los pacientes con tuberculosis ya tratados con anterioridad tienen una prevalencia más elevada de tuberculosis

farmacorresistente y se les considera un grupo prioritario para la realización de pruebas de sensibilidad. El hecho de que tan solo en un 20% de estos pacientes se dispusiera de resultados de pruebas de sensibilidad indica que puede haber muchos pacientes más con farmacorresistencia que pueden estar siendo tratados con pautas de medicación insuficientes, y esta situación puede fomentar la transmisión de la TB-MDR en la comunidad. A nivel individual, un régimen de tratamiento inapropiado puede comprometer la posibilidad de un desenlace terapéutico favorable. Esta situación tiene consecuencias importantes de salud pública para Guatemala y para sus esfuerzos por avanzar hacia la eliminación de la tuberculosis.

Por otro lado, una nueva tecnología de diagnóstico, como el Xpert MTB/RIF®, podría facilitar el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a la rifampicina, lo cual constituiría un avance importante. El dispositivo Xpert MTB/RIF® es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos totalmente automatizada y comercializada que proporciona resultados en menos de 2 horas. Tiene una sensibilidad y especificidad altas para el diagnóstico de la tuberculosis y aporta información sobre la sensibilidad a la rifampicina (19). Los pacientes en los que se detecte una resistencia a la rifampicina podrían ser tratados con una pauta de tratamiento empírico para la TB-MDR, a la espera de los resultados del cultivo y prueba de sensibilidad. En el 2014, este dispositivo se introdujo en diversas partes de Guatemala; deberá promoverse un aumento de su uso. Además, dado que el diagnóstico rápido detecta más casos confirmados de tuberculosis de nueva aparición y tuberculosis farmacorresistente, el PNT necesitará incrementar sus recursos para garantizar que se pueda hacer frente a la mayor carga de tratamiento.

Los puntos fuertes de este estudio fueron que esta fue la primera evaluación de los datos anuales de la prueba de sensibilidad realizada desde el 2003; que se llevó a cabo a escala nacional, por lo que es más probable que refleje la realidad operativa existente; y que en su notificación se atuvo a lo establecido en las directrices de fortalecimiento de la difusión de información de estudios de observación en epidemiología (20).

Limitaciones

El estudio tuvo también algunas limitaciones que es preciso tener en cuenta. La

introducción de los resultados de cultivos y la prueba de sensibilidad en el registro del PNT hacia el final del año puede haber comportado un cierto grado de subestimación. Por otro lado, aunque el nivel de farmacorresistencia y de TB-MDR en los pacientes ya tratados anteriormente fue el previsto, no pudo determinarse ese nivel en los casos nuevos, ya que solamente en un 2% se realizaron la prueba de sensibilidad; por consiguiente, es probable que haya un sesgo de selección. Además, dado que el PNR y el Laboratorio Nacional de Referencia usan números de identificación del paciente diferentes, hubo un riesgo de error (sobre o subestimación). Para reducir al mínimo este riesgo, además de la coincidencia en el nombre y el apellido, se validaron los datos con otras variables como la edad y el sexo.

Conclusiones

Este estudio indica que la notificación de la tuberculosis mostró grandes diferencias entre los distintos departamentos, lo cual sugiere una notificación y diagnóstico insuficientes. La aplicación de las directrices del PNT en cuanto al cultivo y la prueba de sensibilidad no fue satisfactoria, como lo muestra el porcentaje bajo de pacientes aptos para estas pruebas en los que se realizaron. Los datos sobre la farmacorresistencia no fueron representativos, pero sugirieron el nivel esperado (19%) de TB-MDR en los pacientes ya tratados con anterioridad.

Para facilitar las comparaciones futuras y el análisis de los datos, es indispensable que el PNT y el Laboratorio Nacional de Referencia lleguen a un acuerdo sobre las variables que se deben incluir en sus registros; sería ideal, por ejemplo, que utilicen el mismo número de identificación del paciente con tuberculosis. Esto facilitaría el emparejamiento de los registros de pacientes, la supervisión de la aplicación de las directrices, y podría hacer que fueran una fuente más fiable de datos para nuevos estudios. El PNT y el Laboratorio Nacional de Referencia deben intercambiar regularmente información para garantizar que se realicen cultivos y prueba de sensibilidad en los pacientes con tuberculosis, y que todos los pacientes con un diagnóstico de laboratorio de tuberculosis sean registrados en el PNT.

Además, el PNT debe profundizar en la evaluación de la notificación y el diagnóstico insuficientes de la tuberculosis, fortalecer el sistema de vigilancia, mejorar el

sistema de transporte de muestras de esputo, fortalecer la calidad de la baciloscopia a nivel local, aumentar la cobertura del cultivo y la prueba de sensibilidad, y continuar ampliando el uso de la tecnología de diagnóstico rápido. Los avances en cuanto a estas recomendaciones basadas en la evidencia permitirán a Guatemala dar pasos importantes hacia el control de la tuberculosis farmacorresistente y hacia la meta de la eliminación de la tuberculosis.

Agradecimientos. Esta investigación se llevó a cabo por medio de la Iniciativa de Capacitación Estructurada en Investigación Operativa (SORT IT), una alianza mundial liderada por el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud (OMS/TDR). El modelo se basa en un curso elaborado conjuntamente por la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (The Union) y Médicos Sin Fronteras. El programa SORT IT específico que dio lugar a esta publicación fue desarrollado y aplicado conjuntamente por el Programa de Investigación en Enfermedades Transmisibles y el Programa Regional de Control de la Tuberculosis de la Organización Panamericana de la Salud (OPS); la Unidad de Investigación Operativa (LUXOR) del Centro Operativo de Bruselas de Médicos Sin Fronteras, Luxemburgo; el Centro para la Investigación Operativa de The Union en París (Francia); el Instituto de Medicina Tropical de Amberes en Bélgica; y la Universidad de Antioquia en Medellín (Colombia).

Financiamiento. El programa SORT IT fue financiado por TDR/UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS, OPS/OMS, The Union, MSF, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), Adjudicación No. AID-LAC-IO-11-0000,1 y el Departamento para el Desarrollo Internacional (DPDI). Los financiadores no desempeñaron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y análisis de los datos, la decisión de publicar ni la elaboración del artículo.

Conflicto de intereses. Ninguno declarado.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RPSP/PAJPH y/o de la OPS.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO; 2014. Disponible en: www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Consultado el 18 de julio de 2015. Sinopsis disponible en español en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/103227/1/WHO_HTM_TB_2013.15_spa.pdf.
2. Donald PR, Van Helden PD. The global burden of tuberculosis-combating drug resistance in difficult times. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2393–5.
3. Cuellar N, Campollo E, Ayala N. Vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos en Guatemala. Ciudad de Guatemala: Laboratorio Nacional de Salud; 2003.
4. Pan American Health Organization/World Health Organization. Committee Green Light of the Americas, multidrug-resistant TB at Regional level and in countries with Global Fund grants in the Americas. rGLC findings and recommendations. Regional report 2013. Washington, DC: PAHO; 2014.
5. Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis*. 2007; 196(suppl 1):S15–27.
6. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(10):664–74.
7. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Ghebrekristos Y, Whitelaw A, Wood R. Characteristics and early outcomes of patients with Xpert MTB/RIFnegative pulmonary tuberculosis diagnosed during screening before antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1071–9.
8. Guatemala Ministry of Health and Welfare, National Tuberculosis Program. Protocol for tuberculosis patient care. Guatemala City: Ministry of Health and Welfare; 2009.
9. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Plan Estratégico Nacional 2014–2019. Ciudad de Guatemala: Ministerio de Salud; 2014.
10. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis, normas y guía técnica. Washington, DC: OPS; 2008.
11. Canetti G, Froman F, Grosset J, Hauduroy P, Langerova M, Mahler HT, et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull World Health Organ*. 1963;29:565–78.
12. Consejo Municipal de Desarrollo y la Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia. Plan de desarrollo departamental, 2011–2025. Guatemala. Diciembre 2010. Disponible en: www.segeplan.gob.gt Consultado el 8 de febrero de 2016.
13. Sawadogo B, Tint KS, Tshimanga M, Kuonza L, Ouedraogo L. Risk factors for tuberculosis treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in four health regions of Burkina Faso, 2009: case control study. *Pan Afr Med J*. 2015;21:152.
14. Theron G, Jenkins HE, Cobelens F, Abubakar I, Khan AJ, Cohen T, et al. Data for action: Collecting and using local data to more effectively fight tuberculosis. *Lancet*. 2015;386(10010):2324–33.
15. Harries AD, Michongwe J, Nyirenda TE, Kemp JR, Squire SB, Ramsay AR, et al. Using a bus service for transporting sputum specimens to the Central Reference Laboratory: effect on the routine TB culture service in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(2):204–10.
16. Qi W, Harries AD, Hinderaker SG. Performance of culture and drug susceptibility testing in pulmonary tuberculosis patients in northern China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(1):137–9.
17. Tharu MB, Harries AD, Goel S, Srivastava S, Kumar AM, Adhikari M, Shrestha B, Maharjan B, Khadka H. Screening retreatment tuberculosis patients for drug resistance in midwest Nepal: how well are we doing? *Public Health Action*. 2014; 21;4(1): 60–5.
18. Guatemala Ministry of Public Health and Social Welfare, National Tuberculosis Program. Guide to managing drug-resistant tuberculosis in Guatemala. Guatemala City: Ministry of Public Health and Social Welfare; 2011.
19. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;21(1):CD009593. DOI: 10.1002/14651858
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495–9.

Manuscrito (original en inglés) recibido el 22 de agosto del 2015. Aceptado para publicación, tras revisión, el 29 de enero del 2016.

ABSTRACT**Implementation of the national tuberculosis guidelines on culture and drug sensitivity testing in Guatemala, 2013**

Objective. To assess whether the National Tuberculosis Program (NTP) guidelines for culture and drug sensitivity testing (DST) in Guatemala were successfully implemented, particularly in cases of smear-negative pulmonary tuberculosis (TB) or previously treated TB, by documenting notification rates by department (geographic area), disease type and category, and culture and DST results.

Methods. This was a cross-sectional, operational research study that merged and linked all patients registered by the NTP and the National Reference Laboratory in 2013, eliminating duplicates. The proportions with culture (for new smear negative pulmonary cases) and culture combined with DST (for previously treated patients) were estimated and analyzed by department. Data were analyzed using EpiData Analysis version 2.2.

Results. There were 3 074 patients registered with TB (all forms), for a case notification rate of 20/100 000 population. Of these, 2 842 had new TB, of which 2 167 (76%) were smear-positive pulmonary TB (PTB), 385 (14%) were smear-negative PTB, and 290 (10%) were extrapulmonary TB. There were 232 (8%) previously treated cases. Case notification rates (all forms) varied by department from 2–68 per 100 000 population, with the highest rates seen in the southwest and northeast part of Guatemala. Of new TB patients, 136 had a culture performed and 55 had DST of which the results were 33 fully sensitive, 9 mono-resistant, 3 poly-resistant, and 10 multidrug resistant TB (MDR-TB). Only 21 (5%) of new smear-negative PTB patients had cultures. Of 232 previously treated patients, 54 (23%) had a culture and 47 (20%) had DST, of which 29 were fully sensitive, 7 mono-resistant, 2 poly-resistant, and 9 MDR-TB. Of 22 departments (including the capital), culture and DST was performed in new smear-negative PTB in 7 departments (32%) and in previously treated TB in 13 departments (59%).

Conclusions. Despite national guidelines, only 5% of smear-negative PTB cases had a culture and only 20% of previously treated TB had a culture and DST. Several departments did not perform culture or DST. These shortcomings must be improved if Guatemala is to curtail the spread of drug resistant forms of TB, while striving to eliminate all TB.

Key words

Tuberculosis; diagnostic techniques, respiratory system; diagnostic techniques, standards; tuberculosis, multidrug-resistant; operations research; Guatemala; Latin America.