

## Resistencia a fármacos antituberculosos en Cuba, 2015-2017

### Resistance to tuberculosis drugs in Cuba, 2015-2017

Dihadenys Lemus Molina<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6691-7629>

Miguel Echemendía Font<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3077-0084>

Raúl Díaz Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9107-124X>

Delimary Rodríguez Estévez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7804-292X>

Alina Martínez Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9946-9399>

Lourdes Suárez Álvarez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1517-5706>

Antonio Marrero Figueroa<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7589-6054>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Facultad de Biología. Universidad de la Habana. Cuba.

<sup>3</sup>Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Epidemiología, Viceministerio de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [dlemus@ipk.sld.cu](mailto:dlemus@ipk.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La tuberculosis persiste como un importante problema de salud mundial. En el 2016 se estimaron 600 000 casos de resistente a rifampicina, y entre estos 490 000 casos multidrogosresistentes.

**Objetivo:** Describir el comportamiento de la resistencia de los aislados de *M. tuberculosis* de pacientes con tuberculosis pulmonar notificados en Cuba entre los años 2015-2017.

**Métodos:** Se determinó la susceptibilidad a isoniacida y rifampicina mediante el método de la nitrataza. A los aislados resistentes a rifampicina/multidrogosresistentes se les determinó mediante el método proporcional la susceptibilidad a ofloxacina, kanamicina, amikacina y capreomicina.

**Resultados:** El 93,2 % de los aislados fueron sensibles a isoniacida y rifampicina. En 39 se identificó resistencia a isoniacida y 23 fueron resistente a rifampicina. Se identificaron 10 multidrogosresistentes. No se detectó resistencia a fármacos de segunda línea.

**Conclusiones:** Los resultados alertan sobre la necesidad de investigar las causas que han conllevado al incremento de la tuberculosis resistente en Cuba.

**Palabras clave:** tuberculosis; resistencia; fámacos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis continues to be an important health problem worldwide. In the year 2016, as many as 600 000 cases of rifampicin resistance were estimated, among which 490 000 were multi-drug resistant.

**Objective:** Describe the behavior of resistance to *M. tuberculosis* isolates in patients with pulmonary tuberculosis reported in Cuba in the period 2015-2017.

**Methods:** Susceptibility to isoniazid and rifampicin was determined by the nitratase method. Susceptibility of rifampicin resistant / multi-drug resistant isolates to ofloxacin, kanamycin, amikacin and capreomycin was determined by the proportional method.

**Results:** Of the isolates analyzed, 93.2% were sensitive to isoniazid and rifampicin. Isoniazid resistance was identified in 39 and 23 were rifampicin resistant. Ten multi-drug resistant isolates were identified. Resistance to second line drugs was not detected.

**Conclusions:** Results warn about the need to study the factors leading to the increase in resistant tuberculosis in Cuba.

**Keywords:** tuberculosis; resistance; drugs.

Recibido: 13/07/2020

Aceptado: 08/10/2020

## Introducción

La tuberculosis (TB) persiste como un problema de salud pública a escala mundial, constituye una importante causa de morbilidad, una de las 10 primeras causas de mortalidad del mundo y hasta el año 2019 su agente causal, se consideraba el patógeno que mayor número de muertes producía anualmente.<sup>(1)</sup> En el 2016 se estimaron 10,4 millones de casos nuevos de TB y 1,3 millones de muertes.<sup>(2)</sup>

La mayoría de las muertes causadas por TB pueden prevenirse con un diagnóstico oportuno y el uso de un tratamiento apropiado, pero existen brechas tanto en la detección como en el

tratamiento. A esta problemática se suma el fenómeno de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos, lo cual constituye uno de los principales obstáculos para lograr el control de esta enfermedad.<sup>(2)</sup>

En el 2016 se estimaron 600 000 casos de TB con resistencia a la rifampicina (RR), la droga de primera línea más efectiva del tratamiento y entre estos, 490 000 multidrogorresistente (TB-MDR) por presentar además, resistencia a la isoniacida (H). Los datos de la vigilancia mundial indican que del total de pacientes bacteriológicamente confirmados este mismo año, solo el 33,0 % de los casos nuevos y el 60,0 % de los previamente tratados fueron investigados con pruebas de susceptibilidad. La TB-MDR se presentó en el 4,1% de los pacientes sin antecedente de tratamiento y en el 19,0 % de los que habían tenido tratamiento previo con fármacos antituberculosos; en el 9,7 % de los casos MDR se identificó un comportamiento extensamente resistente (XDR: MDR con resistencia a una fluoroquinolona y una de las drogas inyectables de segunda línea). Hasta el 2016, en 123 estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se notificó el hallazgo de al menos un caso de TB-XDR.<sup>(2)</sup>

La vigilancia de la resistencia en *M. tuberculosis* constituye una prioridad del Programa Nacional de Control (PNC) de la TB en Cuba en el contexto actual que el país avanza hacia la eliminación de la enfermedad. Estudios conducidos por investigadores del Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones en TB, Lepra y Micobacterias (LNRITLM), demostraron bajos porcentajes de TB-MDR, 0,8 % para los casos nuevos y 5,2 % para los casos previamente tratados, durante los años 2012-2014<sup>(3)</sup> en consonancia con informes previos realizados en el país.<sup>(4,5)</sup>

El objetivo del presente trabajo es describir el comportamiento de la resistencia de los aislados de *M. tuberculosis* de pacientes con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada que se notificaron en Cuba entre los años 2015-2017, período en el cual la tendencia de la incidencia de TB en el país tuvo una lenta reducción.<sup>(6)</sup>

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal. El universo de trabajo lo integraron los 1 629 pacientes con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada que se notificaron al PNC durante los años 2015-2017. De estos se recibieron en el LNRITBLM del IPK 1108 aislados de *M. tuberculosis*, procedentes de los 15 Centros Provinciales de Higiene, Epidemiología

y Microbiología del país, el Centro Municipal de la Isla de la Juventud, el Hospital Neumológico Nacional y la Unidad de Diagnóstico del LNRITLM. Del total de aislados se eliminaron 74 que tenían menos de 10 colonias y 80 se desecharon por contaminación. La muestra del estudio quedó conformada por 954 de los cuales 42 resultaron no viables por lo que se dispuso de resultado de susceptibilidad para 912.

Cada cepa se recibió con un formulario que contiene toda la información del paciente. Para los casos nuevos y las recaídas, se estudió el aislado recuperado del cultivo de una muestra antes de iniciar el tratamiento. En cuanto a los pacientes clasificados como fracasos o pérdidas en el seguimiento, se analizaron los aislados obtenidos a partir de una muestra solicitada antes de iniciar el siguiente tratamiento o dentro de las dos primeras semanas del inicio del mismo, según lo establecido en el PNC de TB de Cuba.<sup>(7)</sup>

Se determinó la susceptibilidad a H y R mediante el método de la nitrataza (MNR) en Löwenstein-Jensen (LJ) con una concentración crítica de 0,2 µg/mL y 40 µg/mL, respectivamente.<sup>(8)</sup> Los aislados RR y MDR se investigaron mediante el método de las proporciones (MP) en LJ<sup>(9)</sup> para conocer la susceptibilidad a ofloxacina (OFL), kanamicina (KAN), amikacina (AMK) y capreomicina (CAP) a las concentraciones críticas recomendadas: 4 µg/mL, 30 µg/mL, 30 µg/mL y 40 µg/mL, respectivamente.<sup>(10,11)</sup> Todas las drogas fueron suministradas por la casa comercial Sigma-Aldrich, Alemania.

Se verificó la calidad de cada lote de medio de cultivo, tanto para la ejecución del MNR como el MP mediante el estudio de cepas de *M. tuberculosis* con patrón de susceptibilidad conocido. En el caso de las drogas de primera línea, se utilizaron *M. tuberculosis* ATCC 35822 y ATCC 35838, monorresistentes a H y R, respectivamente. Para las drogas de segunda línea se emplearon cepas con resistencia conocida a OFL, AMK, KAN y CAP procedentes del Laboratorio de Referencia Supranacional de Argentina, que fueron proporcionadas en 2009 y 2010, para la ejecución del control de calidad externo de las pruebas de susceptibilidad. También se incluyó la cepa de *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) sensible a las drogas antituberculosas de primera y segunda línea.

Aspectos éticos: El presente estudio además de ser parte de las acciones del PNC, constituyó una tarea del proyecto asociado a Programas del Minsap titulado “Técnicas de avanzada aplicadas al diagnóstico e investigación de laboratorio de *M. tuberculosis* y otras micobacterias (código: 131091)” y contó con la aprobación de la Comisión Científica Especializada de Microbiología y del Comité de Ética de Investigación del IPK (código: CEI-IPK-35-12). El manejo del material biológico lo realizó un personal calificado con conocimiento de las normas de bioseguridad para el trabajo con micobacterias. Toda la

manipulación de los aislados se llevó a cabo en gabinetes de seguridad biológica clase II, lo cual protegió a los investigadores y al medio ambiente. Los nombres de los pacientes y los resultados se mantuvieron bajo estricta confidencialidad. Los resultados del estudio se brindaron de forma oportuna al personal médico encargado de la atención de los pacientes. Análisis estadístico: Toda la información se procesó en Microsoft Excel para Windows y se analizó en el programa EPIDAT versión 3.1. Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación de las proporciones de resistencia entre las dos categorías, nuevos y previamente tratados, se aplicó la prueba Chi cuadrado con un nivel de significación del 0,05.

## Resultados

En este trabajo se investigó el 56% de los aislados de pacientes con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada notificados al PNC durante los años 2015-2017. El porcentaje mayor correspondió a los previamente tratados ( $p=0,0229$ ). Hubo un incremento discreto, pero sostenido de los estudios de susceptibilidad realizados por año en ambas categorías; este incremento fue del 5,4% anual para los casos nuevos donde se estudiaron en el 2015 el 52,3 % de los aislados recibidos y en el 2017 el 58% y del 26,8% anual para los previamente tratados (48,8 % estudiado en 2015 vs 75 %, en 2017).

El 93,2 % de los aislados fueron sensibles a H y R. Se identificaron un total de 39 resistentes a H. Diez de los 23 RR identificados fueron MDR (tabla 1). No se identificó resistencia a fármacos de segunda línea.

**Tabla 1** - Patrones de susceptibilidad a isoniacida y rifampicina en aislados de *Mycobacterium tuberculosis* de casos de tuberculosis pulmonar nuevos y previamente tratados

Años	2015		2016		2017		Total		Total N= 1629
	Nuevos N= 474	PT N= 84	Nuevos N= 468	PT N= 62	Nuevos N= 469	PT N= 72	Nuevos N= 1411	PT N= 218	
Casos de TBp BC									
Aislados estudiados; n(%)	248 (52,3)	41 (48,8)	254 (54,3)	43 (69,4)	272 (58,0)	54 (75,0)	774 (54,8)	138 (63,3)	912 (56,0)
Sensibles a H y R; n (%)	237 (95,6)	31 (75,6)	240 (94,5)	36 (83,7)	264 (97,1)	42 (77,8)	741 (95,7)	109 (78,9)	850 (93,2)
Hr; n (%)	7 (2,8)	5 (12,2)	14 (5,5)	2 (4,7)	6 (2,2)	5 (9,3)	27 (3,5)	12 (8,7)	39 (4,2)
RR; n (%)	4 (1,6)	5 (12,2)	0	5 (11,6)	2 (0,7)	7 (12,9)	6 (0,7)	17 (12,3)	23 (2,5)
MDR; n (%)	0	4 (9,8)	0	2 (7,7)	0	4 (7,4)	0	10 (7,2)	10 (1,1)

TBp: tuberculosis pulmonar; BC: bacteriológicamente confirmado; PT: previamente tratados; H: isoniacida; R: rifampicina; Hr: resistente a isoniacida; MDR: multidrogorresistentes (resistentes a H y R); RR: resistentes a rifampicina incluyendo los MDR.

Se identificaron aislados resistentes a H  $\approx$  2,5 veces más en los casos previamente tratados que en los pacientes sin antecedente de tratamiento (8,7 % vs. 3,5 %). La resistencia a R fue  $\approx$ 16 veces mayor en los previamente tratados que en los nuevos. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 2).

**Tabla 2** - La historia de tratamiento antituberculoso previo como riesgo para el desarrollo de resistencia

Patrón de resistencia	No. de aislados resistentes, según la historia de tratamiento previo (PT; Nuevos)	RP (IC 95%)	Valor de p
Hr	12; 27	2,49 (1,29-4,80)	0,0106
RR	17; 6	15,89 (6,38-39,59)	0,0000
Resistencia total	39; 33	4,93 (3,10-7,85)	0,0000

PT: previamente tratados; RP: razón de prevalencia; IC: intervalo de confianza, Hr: resistencia a isoniacida; RR: resistencia a rifampicina.

## Discusión

La vigilancia ininterrumpida, por más de 30 años, de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba permite conocer las cifras de resistencia e identificar oportunamente los casos de TB resistente para tratarlos de forma adecuada y evitar la diseminación de este fenómeno en el país.

En este estudio se investigó el 52,3 %; 54,3 % y 58,0 % de los casos nuevos y el 48,8 %; 69,5 % y 75,0 % de los casos previamente tratados de TBp, bacteriológicamente confirmada, que se notificaron en Cuba en los años 2015, 2016 y 2017, respectivamente. El hecho de no haber estudiado el 100 % constituye una limitante, sin embargo, estas cifras muestran una tendencia al incremento y, por tanto, un avance hacia la meta de alcanzar de forma paulatina el acceso universal a las pruebas de susceptibilidad.

La cobertura de pruebas de sensibilidad en 2017 fue superior a lo que informó la región de las Américas. En esta región tuvieron acceso a la prueba de sensibilidad el 45,8 % de los pacientes previamente tratados y el 31,7 % de los casos nuevos. Estas cifras reflejan una mejoría del 18 % respecto al 2016 para los casos previamente tratados mientras que para los casos nuevos disminuyó en 11 %.<sup>(12)</sup>

Uno de los hallazgos más importantes de este estudio es que se observó un incremento de la TB-RR/MDR (12,3 %) en los pacientes previamente tratados con respecto a los tres años

precedentes (5,8 %).<sup>(3)</sup> Además, se identificaron seis casos nuevos monorresistentes a la R lo cual constituye la antesala para una futura TB-MDR.

En 2017, el 3,5 % de los casos nuevos de TB y el 18 % de los previamente tratados en el mundo resultaron MDR; tres países presentaron casi la mitad de los casos notificados: India (24 %), China (13%) y la Federación Rusa (10 %).<sup>(13)</sup> En las América se notificó este mismo año el 37,0 % de TB RR/MDR que se estimó. Las mayores cifras se presentaron en Perú, Brasil, México, Ecuador y Haití.<sup>(12)</sup>

Entre los aislados MDR investigados en este trabajo, no se identificó resistencia a los fármacos inyectables de segunda línea ni a las fluoroquinolonas. Por tanto, desde el 2012 no se identifican en Cuba casos de TB-XDR.<sup>(2)</sup> En el 2017 la TB-XDR se presentó en 127 estados miembros de la OMS con una proporción de 8,5 % lo que evidencia un incremento con respecto al 2016 que fue 6,2%. En el período 2015-2017 se identificaron en la región de Las América 375 pacientes con TB-XDR.<sup>(12)</sup>

También se identificó en este trabajo un incremento de la resistencia a H tanto en casos nuevos (3,5 %) como en previamente tratados (8,7 %) con relación al período 2012-2014 que fue 2,8 % y 4,6 % para estas categorías, respectivamente.<sup>(3)</sup> Esto hace complejo el cumplimiento de una de las estrategias esenciales para la eliminación de la TB, ya que en Cuba el medicamento de elección para el tratamiento preventivo en los contactos es la H. El hecho de haber encontrado resistencia a R y H en pacientes sin antecedentes de tratamiento con fármacos antituberculosos constituye una alerta y apunta hacia la prioridad que tiene la búsqueda de su posible fuente de infección.

Se conoce que la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos ocurre de manera natural como resultado de mutaciones genéticas espontáneas que se originan en el cromosoma de la bacteria, que la proporción de mutantes resistentes en una población de *M. tuberculosis* salvaje es baja, y que la selección de los mismos ocurre como consecuencia de tratamientos inadecuados.<sup>(14)</sup> Esto hace necesario profundizar en el estudio de las posibles fuentes de infección en los casos nuevos portadores de cepas resistentes.

El panorama mundial de la resistencia en *M. tuberculosis*, ratifica la importancia de vigilar sistemáticamente la aparición de resistencia a las drogas antituberculosas de primera y segunda línea. Sería ideal contar con los resultados de las pruebas de susceptibilidad antes de comenzar el tratamiento antituberculoso, pero en la mayoría de los países no es posible disponer oportunamente del resultado de susceptibilidad y los pacientes reciben tratamientos empíricos. Las técnicas moleculares juegan un papel importante en este sentido pues permiten una evaluación rápida de la susceptibilidad y por consiguiente la



administración temprana de regímenes óptimos de tratamiento, en consonancia con el patrón de resistencia del aislado.<sup>(15,16)</sup>

El conocimiento de las bases moleculares de la resistencia a fármacos en *M. tuberculosis* permite el desarrollo de herramientas moleculares que van desde sistemas comerciales hasta la secuenciación completa del genoma. Estos métodos son de elevada sensibilidad, pueden ser aplicados directamente sobre las muestras de los pacientes, y se aplican sobre las micobacterias inactivadas con lo cual disminuyen los requerimientos de bioseguridad. Sin embargo, su introducción en muchos países resulta lenta por requerir equipos sofisticados que son inaccesibles para países con recursos económicos limitados.<sup>(17)</sup>

Entre los métodos comerciales se destaca el ensayo Xpert MTB/RIF que demuestra ser más sensible que la baciloscopia en la detección de casos. Este método identifica con alta precisión el complejo TB y la RR al investigar secuencias del ADN específicas y las mutaciones más frecuentes que determinan esa resistencia en el gen *rpoB*. Este método tiene además como ventaja que puede implementarse en laboratorios de baja complejidad.<sup>(18)</sup>

En Cuba se instaló el primer equipo Xpert MTB/RIF en 2014 y su empleo se reservó para el diagnóstico en grupos vulnerables priorizados por el PNC entre los que se encuentran los pacientes previamente tratados y personas infectadas con VIH. Actualmente el país dispone de cuatro equipos y de forma paulatina se alcanza un incremento de su uso como técnica de diagnóstico inicial de TB; en 2015 solo 50 casos nuevos y recaídas fueron diagnosticados con este método mientras que 120 pacientes de diagnosticaron en 2017.<sup>(19,20)</sup> Con este método se detectaron 3, 2 y 5 casos de TB-RR de los 9, 5 y 9 identificados en Cuba en 2015, 2016 y 2017, respectivamente.

Los resultados del presente estudio revisten una gran importancia para el PNC y alertan sobre la necesidad de investigar las causas que conducen al incremento de la TB resistente en Cuba y su repercusión en las acciones que se llevan a cabo para alcanzar la eliminación de la TB en el 2035.

## Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2019. Geneva: WHO; 2019.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2017. Geneva: WHO; 2017.



3. Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Llanes MJ, Suárez L, Marrero A. Antituberculosis drug resistance in pulmonary isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, Cuba 2012-2014. *Medic Review*. 2017;19(1):10-15.
4. Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Mederos L, Martínez MR, et al. Vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba, 2000-2009. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(5):615-8.
5. Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Llop A, Llanes MJ. Vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en Cuba, 2010-2011. *Biomédica*. 2014;34(Supl.1):108-13.
6. Ministerio de Salud Pública, Oficina Nacional de Estadística e Información. Anuario Estadístico de Salud de Cuba, 2018. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2018.
7. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional y Normas de procedimiento para la Prevención y Control de la Tuberculosis. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2013.
8. Ängeby KA, Klintz L, Hoffner SE. Rapid and inexpensive drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* with a nitrate reductase assay. *J Clin Microbiol*. 2002;40:553-5.
9. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programs. *Bull World Health Organ*. 1969;41:21-43.
10. World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing of second-line antituberculosis drugs. Geneva: WHO; 2008.
11. Organización Mundial de la Salud. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis. 5ta ed. WHO/HTM/TB/2015.13. Ginebra: OMS; 2016.
12. Tuberculosis en las Américas 2018. OPS/CDE/18-036. Washington, DC: OPS, 2018.
13. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2018. Geneva: WHO; 2018.
14. Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
15. Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):24-42.

16. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.07. Geneva: WHO; 2016.
17. World Health Organization. Tuberculosis Diagnostics Technology Landscape 5th ed. Geneva: WHO; 2017.
18. World Health Organization. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16. Geneva: WHO; 2013.
19. Martínez MR, Secretário T, Lemus D, Mederos LM, Sardiñas M, García G, et al. Evaluación del Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de tuberculosis y detección de resistencia a rifampicina en grupos vulnerables. Neumol Cir Torax. 2019;78(3):284-9.
20. González-Ochoa E, Díaz R, Suárez L, Abreu G, Armas L, Beldarrain E, et al. Eliminación de la tuberculosis en Cuba: contribuciones recientes resultados y desafíos. Rev Cubana Med Trop. 2017;69(3).

### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Dihadenys Lemus Molina:* Participó en el diseño del estudio, montaje de pruebas de susceptibilidad, lectura e interpretación de los resultados y redacción del manuscrito.

*Miguel Echemendía Font:* Participó en el montaje de pruebas de susceptibilidad y la lectura e interpretación de los resultados.

*Raúl Díaz Rodríguez:* Participó en el diseño del estudio, análisis de los resultados y la revisión del manuscrito.

*Delimary Rodríguez Estévez:* Participó en el montaje de pruebas de susceptibilidad, así como en la lectura e interpretación de los resultados.

*Alina Martínez Rodríguez:* Participó en el diseño del estudio, análisis de los resultados y la revisión del manuscrito.

*Lourdes Suárez Álvarez:* Participó en el análisis de los resultados y la revisión del manuscrito.

*Antonio Marrero Figueroa:* Participó en el análisis de los resultados y la revisión del manuscrito.