



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“UN DESAFÍO FARMACOLÓGICO DEL SIGLO XXI:
TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE”**

Requisito previo para optar por el título de Médico:

Autora: Zurita Puchaicela Abigail Rosemary

Tutora: Dra. Naranjo Perugachi Jeaneth Del Carmen

Ambato – Ecuador

Noviembre 2022

APROBACIÓN DE LA TUTORA

En calidad de tutor del proyecto de investigación sobre el tema: **“UN DESAFÍO FARMACOLÓGICO DEL SIGLO XXI: TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE”** de Zurita Puchaicela Abigail Rosemary estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el Honorable Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud

Ambato, Noviembre 2022

LA TUTORA



firmado electrónicamente por:
**JEANETH DEL CARMEN
NARANJO PERUGACHI**

Dra. Esp. Naranjo Perugachi Jeaneth Del Carmen

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: **“UN DESAFÍO FARMACOLÓGICO DEL SIGLO XXI: TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE”**, sus contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de completa responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de titulación.

Ambato, Noviembre 2022

LA AUTORA

**ABIGAIL
ROSEMARY
ZURITA
PUCHAICELA**

Firmado
digitalmente por
ABIGAIL ROSEMARY
ZURITA
PUCHAICELA
Fecha: 2022.11.07
12:10:14 -05'00'

Zurita Puchaicela Abigail Rosemary

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este artículo científico o parte de él un documento científico para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi tesis, con fines de discusión pública, además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Noviembre 2022

LA AUTORA

ABIGAIL
ROSEMARY
ZURITA
PUCHAICEL
A

Firmado
digitalmente por
ABIGAIL
ROSEMARY ZURITA
PUCHAICELA
Fecha: 2022.11.07
12:11:00 -05'00'

Zurita Puchaicela Abigail Rosemary

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **UN DESAFÍO FARMACOLÓGICO DEL SIGLO XXI: TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE**, de Zurita Puchaicela Abigail Rosemary, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Noviembre 2022

Para su constancia firman

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2do Vocal

DEDICATORIA

Dedicado a Dios por brindarme salud y poder permitirme cumplir cada una de mis metas, a mis padres por ser mi mayor inspiración y mi motor de vida por apoyarme en cada decisión y por cada consejo que me lo han dado por con quienes siempre estaré agradecida a mis docentes que me brindaron todos sus conocimientos para formarme como profesional y que con el transcurrir del tiempo los recordaré

A mis amigos y compañeros de carrera que compartimos gratos momentos donde nos apoyarnos hasta poder culminar la carrera

RESUMEN EJECUTIVO

Introducción: La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa, dentro de las principales causas de mortalidad que ocupa el décimo lugar a nivel mundial. Es importante considerar que en pacientes inmunodeprimidos como los que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) existe mayor riesgo de desarrollo de multirresistencia siendo el principal obstáculo para el tratamiento, por lo tanto, la revisión del tema nos permitirá tener alternativas de tratamiento para disminuir la morbimortalidad y costos en atención y productividad social.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la tuberculosis Multidrogoresistente, que permita al personal de ciencias de la salud abastecerse de nuevos conocimientos acerca de esta enfermedad que constituye un desafío farmacológico en la actualidad

Metodología: Se realizó una búsqueda exhaustiva de información en artículos relacionados con el tema sobre multirresistencia al tratamiento de tuberculosis, en base a los criterios de pacientes con fracaso del tratamiento, con cultivo de esputo positivo, después de terapia de cuatro meses, pacientes con recaída recurrente después de aparente recuperación, pacientes con tuberculosis activa resistentes a antifímicos de primera y segunda línea, pacientes con residencia o viaje a zona de alta prevalencia de tuberculosis resistente. Además, los artículos fueron originalmente actualizados de los cinco últimos años la base de datos: scopus, up date, extrayendo información relevante.

Resultados y discusión: Posterior a una búsqueda extensa de información se obtuvo que la tuberculosis multidrogoresistente especialmente a isoniazida y rifampicina, implica adherencia de nuevos fármacos, considerándose una gran amenaza para la salud pública mundial, debido a que implica costos elevados, efectos adversos por su toxicidad, duración del tratamiento prolongado, entre otros. Por esto, el tratamiento debe centrarse tanto en curar al paciente individual como en minimizar la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* a otras personas. De esta manera, estos fármacos nos brindan la capacidad de un manejo que colabore a disminuir la morbilidad y mortalidad en pacientes con factores de riesgo, obteniendo así una base para el control de la tuberculosis.

Conclusión: Se concluye que el trabajo realizado demuestra que La tuberculosis se ha mantenido como un notable problema de salud mundial, que si bien es cierto la pandemia del COVID-19 ha enlentecido los avances alcanzados en la última década para su control, se debe

continuar fomentando estrategias, que de la mano de la disponibilidad de adelantos tecnológicos permitan un diagnóstico temprano y oportuno en las personas ya infectadas que no han respondido a antifímicos de primera elección especialmente en pacientes que tenían VIH que según estadísticas existe una mayor mortalidad, para así administrar una nueva terapia, además evitar la reintroducción de tuberculosis multidrogoresistentes de países con mayor índice de resistencia. Al no existir la posibilidad de descubrir una vacuna 100% eficaz, o el descubrimiento de nuevas asociaciones antimicrobianas que cure la TB en un plazo corto se incorporan nuevos fármacos que, si bien incluyen un mayor gasto al estado, menor eficacia muchos de estos con grandes efectos adversos y mayor duración de tratamiento nos abren un gran desafío para el manejo actual de dicha enfermedad donde la prevención aporta mucho para continuar con el camino hacia su erradicación

Palabras clave: TB FARMACORESISTENTE, TB MONORESISTENTE, TB POLIRESISTENTE, TB RESISTENTE A MÚLTIPLES FÁRMACOS (MDR-TB)

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is an infectious disease, within the main causes of mortality that occupies the tenth place worldwide. It is important to consider that in immunosuppressed patients such as those suffering from acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) there is a higher risk of developing multidrug resistance, being the main obstacle to treatment, therefore, the review of the subject will allow us to have treatment alternatives to reduce morbidity and mortality and costs in care and social productivity.

Objective: To carry out a bibliographic review on multidrug-resistant tuberculosis, which allows health sciences personnel to obtain new knowledge about this disease that constitutes a pharmacological challenge today.

Methodology: An exhaustive search for information was carried out in articles related to the topic of multi-resistance to tuberculosis treatment, based on the criteria of patients with treatment failure, positive sputum culture, after four months of therapy, patients with relapse recurrent after apparent recovery, patients with active tuberculosis resistant to first and second line antifungals, patients residing in or traveling to an area with a high prevalence of resistant tuberculosis. In addition, the articles were originally updated from the last five years in the database: scopus, up date, extracting relevant information.

Results and discussion: After an extensive search for information, it was found that multidrug-resistant tuberculosis, especially to isoniazid and rifampicin, implies adherence to new drugs, and is considered a great threat to global public health, due to the fact that it implies high costs, adverse effects due to its toxicity, duration of prolonged treatment, among others. Therefore, treatment should focus on both curing the individual patient and minimizing transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to others. In this way, these drugs provide us with the capacity for management that helps reduce morbidity and mortality in patients with risk factors, thus obtaining a basis for tuberculosis control.

Conclusion: It is concluded that the work carried out shows that tuberculosis has remained a notable global health problem, that although the COVID-19 pandemic has slowed down the progress made in the last decade for its control, it should continue. promoting strategies that, hand in hand with the availability of technological advances, allow an early and timely diagnosis in people already infected who have not responded to first-choice antifungals, especially in patients who had HIV, who according to statistics have a higher mortality, in order to administer a new therapy, in addition to avoiding the reintroduction of multidrug-resistant tuberculosis from countries with a higher rate of resistance. As there is no possibility of discovering a 100% effective vaccine, or the discovery of new antimicrobial associations that cure TB in a short time, new drugs are incorporated that, although they involve greater spending on the state, less efficacy, many of these with great adverse effects and longer duration of treatment open up a great challenge for the current management of this disease where prevention

contributes a lot to continue on the path towards its eradication

Keywords: DRUG- RESISTANT TB, MONODRUG- RESISTANT TB, POLYDRUG- RESISTANT TB, MULTIDRUG - RESISTANT TB (MDR-TB)

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa con gran carga epidemiológica, décima causa principal de muerte a nivel mundial, causada por el bacilo grampositivo, aerobio *Mycobacterium tuberculosis*, caracterizado por factores de virulencia como glicolípidos de ácido micólico y dimicolato de trehalosa, catalasa-peroxidasa, sulfátidas, dimicolato de trehalosa, y proteínas CFP10 y ESAT-6, todas estas características génicas hacen que tenga la capacidad de entrar en las células, resistir la muerte intracelular, establecer persistencia, inhibir la vigilancia citosólica del huésped y salir de la latencia.(1)

En general, la incidencia y mortalidad de la TB ha ido disminuyendo gracias a programas nacionales de control llevados a cabo desde el 2015, siendo la principal causa de muerte la infección por VIH. (2)(3)

Sin embargo, el obstáculo para todas estas estrategias es la multirresistencia especialmente a isoniazida y rifampicina, los dos fármacos antituberculosos más potentes, esto implica adherencia de nuevos fármacos al tratamiento entre ellos diarilquinolinas, nitroimidazoles, oxazolidinonas, inhibidores de DrpE1, amida de imidazopiridina, beta-lactámicos y otras nueve clases únicas. El régimen 3 recomendado por la OMS incluyen bedaquilina, linezolid y fluoroquinolona con la adición de clofazimina o cicloserina. (2)(3)

La tuberculosis farmacorresistente implica ser una gran amenaza para la salud pública mundial, los nuevos regímenes para el manejo de la TB MDR implica costos elevados, efectos adversos por su toxicidad, duración del tratamiento superior de alrededor de 20 y 24 meses de duración sumado a una eficacia de sólo el 54% acompañado a su vez de problemas de acceso a estos fármacos especialmente en países subdesarrollados de tal manera que dificulta el cumplimiento de este, aumentando así la mortalidad. (4)(5)

La farmacorresistencia a *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) es principalmente causado por mutaciones cromosómicas espontáneas y aleatorias que hace disminuir la acción de los diferentes fármacos de primera línea, esta resistencia puede ser primaria o secundaria. La resistencia primaria incluye la exposición a infectados con una cepa que ya es resistente a los medicamentos. La resistencia secundaria o adquirida se desarrolla debido a la mala adherencia a la medicación siendo esta la más frecuente. El diagnóstico y el tratamiento exitosos de la MDR-TB se basan en una prueba de sensibilidad al fármaco (DST) que proporciona pruebas fenotípicas

para seleccionar un fármaco. (6)

Las directrices actualizadas de la OMS recomienda ensayos moleculares, siendo el estándar de oro las pruebas DST basadas en PCR en tiempo real entre ellos Xpert MTB / RIF, Xpert Ultra y GeneXpert como prueba inicial para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y resistencia a la rifampicina.(6)(7)

Las pautas actualizadas clasifican a los regímenes de tratamiento en 3 grupos A, B y C, incluyendo a su vez su eficacia o toxicidad, la elección de los fármacos dependerá de la preferencia por los medicamentos orales sobre los inyectables; resultados de DST; confiabilidad de los métodos de DST; patrones y niveles de farmacorresistencia en la población; historial de medicamentos de primera línea y tiempo utilizado en el manejo anteriormente; tolerancia farmacológica; y posibles interacciones fármaco-fármaco. Independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos, el tratamiento debe centrarse tanto en curar al paciente individual como en minimizar la transmisión de Mycobacterium tuberculosis a otras personas. Este proceso incluye el control clínico mediante la utilización de radiografías y estudios bacteriológicos, con cultivos obtenidos al menos una vez al mes para la tuberculosis pulmonar (8)(9)

Es entonces que como medidas de prevención se debe enfatizar en la educación de los pacientes. En el caso de tuberculosis multidrogoresistente valorar los efectos adversos de cierta manera mejorar el manejo, garantizando la disponibilidad de un suministro regular y de calidad de medicamentos antituberculosos mediante una mejor adquisición y distribución de estos. (9) (3)

ÍNDICE GENERAL

Contenido

“UN DESAFÍO FARMACOLÓGICO DEL SIGLO XXI: TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE”	I
APROBACIÓN DE LA TUTORA	II
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	III
DERECHOS DE AUTOR.....	IV
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	V
DEDICATORIA	VI
RESUMEN EJECUTIVO	VII
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS	1
CAPITULO I.- MARCO TEÓRICO	4
1.1 Antecedentes investigativos	4
1.2 Objetivos.....	6
CAPITULO II.- ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN	7
Artículo aceptado para publicación.....	7
CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	17
3.1 Conclusiones.....	17
3.2 Recomendaciones	17
C. MATERIALES DE REFERENCIA REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes investigativos

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa con gran carga epidemiológica, décima causa principal de muerte a nivel mundial, causada por el bacilo Gram positivo, aerobio *Mycobacterium Tuberculosis*, que desde la antigüedad continúa siendo un notable problema de salud, especialmente por la farmacoresistencia a la Rifampicina e Isoniazida que sumado a factores de riesgo dificultan su manejo, tornándose así cada día más complejo, agregando carga económica para la salud pública en general, lo que dificulta a las estrategias para el logro de un tratamiento adecuado y también, dado que es una de las amenazas al control y la eventual eliminación de la enfermedad (1)

En estadísticas del año 2019 se reporta que existe alrededor de 200 000 personas son TB resistente a múltiples fármacos incluyendo a la Rifampicina, Isoniazida entre otros agentes farmacológicos de primera línea. Constituyéndose de esta manera en un verdadero problema. (1)(2)(3)

La resistencia a fármacos en *M. tuberculosis* se debe predominantemente a alteraciones en la secuencia de nucleótidos en genes que codifican blancos de antibióticos y a diferencia de otras bacterias, sumado al inapropiados seguimientos y prescripción médica, dosis subóptimas de fármacos y dificultad de acceso a los servicios de salud y al tratamiento. (3)

Es entonces que la OMS establece directrices para la detección de MDR/RR-TB mediante confirmación bacteriológica de TB y pruebas de resistencia a los medicamentos, esta detección incluye pruebas moleculares, siendo el estándar de oro las pruebas DST basadas en PCR en tiempo real entre ellos Xpert MTB / RIF, Xpert Ultra y GeneXpert como prueba inicial para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, extra pulmonar y resistencia a la Rifampicina, otros métodos de diagnóstico incluyen pruebas rápidas, métodos de cultivo o tecnologías de secuenciación. (1)(6)(7)

Las pautas actualizadas clasifican a los regímenes de tratamiento en 3 grupos A, B y C, incluyendo a su vez su nivel de eficacia o toxicidad, la elección de los fármacos dependerá de la preferencia por los medicamentos orales sobre los inyectables; resultados de DST; confiabilidad de los métodos de DST; patrones y niveles de

farmacorresistencia en la población; historial de medicamentos de primera línea y tiempo utilizado en el manejo anteriormente; tolerancia farmacológica; y posibles interacciones fármaco-fármaco. Independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos, el tratamiento debe centrarse tanto en curar al paciente individual como en minimizar la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* a otras personas. Este proceso incluye el control clínico mediante la utilización de radiografías y estudios bacteriológicos, con cultivos obtenidos al menos una vez al mes para la tuberculosis pulmonar (8)(9)

El tratamiento de la TB, especialmente la TB-MDR y más aún la TB extensamente drogoresistente (TB-XDR) ha sido realizado durante varias décadas con esquemas de larga duración (18-24 meses), utilizando prolongadamente fármacos inyectables, con importantes reacciones adversas y resultados poco alentadores, especialmente en adultos. Por todos estos motivos, en el siglo XXI, nuevos enfoques terapéuticos surgidos de la evidencia han llevado a tratamientos más cortos, totalmente orales y a la incorporación de nuevas drogas. Sin embargo, los nuevos regímenes implican costos elevados, problemas de acceso a estos fármacos especialmente en países subdesarrollados de tal manera que dificulta el cumplimiento de este, aumentando así la mortalidad. (4)(5)

El tratamiento requiere un curso de medicamentos de segunda línea durante al menos 6 a 9 meses pudiéndose alargar su duración hasta 20 meses. Estos regímenes son totalmente orales. Los buenos resultados en su manejo dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente evitando así efectos adversos. (1)(2)

De allí la importancia de la revisión bibliográfica del tema, para contribuir a un diagnóstico y tratamiento oportuno de estos pacientes, disminuyendo el impacto en general en salud pública, fomentando principalmente la detección temprana especialmente en personas que presenten factores de riesgo y un fracaso en el tratamiento previo. (3)(15)(28)

1.2 OBJETIVOS

Objetivo General


- Recopilar información eficaz sobre Tuberculosis Drogorresistente y exponer sus resultados a la comunidad médica para enriquecer los conocimientos sobre dicha patología, así como también tiene la finalidad de obtener mi título como médico.

Objetivos Específicos

- ✓ Determinar los principales mecanismos fisiopatológicos presentes en la tuberculosis multirresistente
- ✓ Analizar las características epidemiológicas, factores de riesgo que predisponen al desarrollo de multirresistencia a fármacos antituberculosos
- ✓ Conocer el mecanismo de acción, efectos adversos de los nuevos medicamentos incorporados en el manejo de la tuberculosis multidrogoresistente y medidas de prevención para mejorar los servicios médicos frente a la TB-MDR

CAPITULO II
ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

**Un desafío farmacológico del siglo XXI:
tuberculosis multidrogoresistente**

1	Abigail Rosemary Zurita Puchaicela		https://orcid.org/0000-0002-7808-6882
2	Jeaneth Del Carmen Naranjo Perugachi		http://orcid.org/0000-0003-4779-5886
	Estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato azurita7181@uta.edu.ec		

RESUMEN

Introducción: La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa, dentro de las principales causas de mortalidad que ocupa el décimo lugar a nivel mundial. Es importante considerar que en pacientes inmunodeprimidos como los que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) existe mayor riesgo de desarrollo de multirresistencia siendo el principal obstáculo para el tratamiento, por lo tanto, la revisión del tema nos permitirá tener alternativas de tratamiento para disminuir la morbimortalidad y costos en atención y productividad social. **Metodología:** El presente trabajo es una revisión bibliográfica, para lo cual se buscó artículos del tema sobre multirresistencia al tratamiento de tuberculosis, en base a los criterios de pacientes con fracaso del tratamiento, con cultivo de esputo positivo, después de terapia de cuatro meses, pacientes con recaída recurrente después de aparente recuperación, pacientes con tuberculosis activa resistentes a antifímicos de primera y segunda línea, pacientes con residencia o viaje a zona de alta prevalencia de tuberculosis resistente. Además, los artículos fueron originalmente actualizados de los cinco últimos años la base de datos: scopus, up date, extrayendo información relevante. **Resultados y Conclusiones:** La multirresistencia especialmente a Isoniazida y Rifampicina, implica adherencia de nuevos fármacos, considerándose una gran amenaza para la salud pública mundial, debido a que implica costos elevados, efectos adversos por su toxicidad, duración del tratamiento prolongado, entre otros. Por esto, el tratamiento debe centrarse tanto en curar al paciente individual como en minimizar la transmisión de Mycobacterium tuberculosis a otras personas. De esta manera, estos fármacos nos brindan la capacidad de un manejo que colabore a disminuir la morbilidad y mortalidad en pacientes con factores de riesgo, obteniendo así una base para el control de la tuberculosis.

Palabras Claves: TB FARMACORESISTENTE, TB MONORESISTENTE, TB POLIRESISTENTE, TB RESISTENTE A MÚLTIPLES FÁRMACOS (MDR-TB)

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is an infectious disease, within the main causes of mortality that occupies the tenth place worldwide. It is important to consider that in immunosuppressed patients such as those who suffer with acquired immune deficiency syndrome (AIDS), it exists a higher risk of developing multi-drug resistance, which is the main obstacle to treat it. Therefore, reviewing the topic will allow us to have treatment alternatives to reduce morbidity and mortality and the costs of attention and social productivity. **Methodology:** The present research was bibliographic due a great number of articles about the topic of multi-drug resistance of tuberculosis treatment were searched, based on the criteria of patients with treatment failure, with positive sputum culture, after four months of therapy, patients with recurrent relapse after apparent recovery, patients with active tuberculosis resistant to first and second line anti-TB drugs, institutional-stay patients or patients who travel to an area with a high prevalence of resistant tuberculosis. Additionally, the articles originally were updated from the last five years in the database: scopus, up date, extracting relevant information. **Results and Conclusions:** Multi-drug resistance, especially to isoniazid and rifampicin, implies adherence of new drugs, being considered a great threat to global public health, due to the fact that it implies high costs, adverse effects due to its toxicity, prolonged duration of treatment, among others. For this reason, the treatment must focus on curing the individual patient as well as minimizing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to others. In this way, these drugs provide us the capacity of management that collaborates to reduce morbidity and mortality in patients with risk factors, thus obtaining a basis for tuberculosis control.

Keywords: DRUG-RESISTANT TB, MONODRUG-RESISTANT TB, POLYDRUG-RESISTANT TB, MULTIDRUG-RESISTANT TB (MDR-TB)

Introducción

Un viejo enemigo de la humanidad, la tuberculosis enfermedad infecciosa que continúa siendo mortal, ha evolucionado con el tiempo y debido a varios factores genéticos y ambientales ha establecido resistencia a los medicamentos estándar por lo que su manejo cada día se torna más complejo. (1)

En estadísticas del año 2019 se reporta que existe alrededor de 200.000 personas son TB resistente a múltiples fármacos incluyendo a la Rifampicina, Isoniazida entre otros agentes farmacológicos de primera línea. Constituyéndose de esta manera en un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. (1)(2)(3)

La resistencia a drogas en *M. tuberculosis* se debe predominantemente a alteraciones en la secuencia de nucleótidos en genes que codifican blancos de antibióticos y a diferencia de otras bacterias, sumado al inapropiados seguimientos y prescripción médica, dosis subóptimas de fármacos y dificultad de acceso a los servicios de salud y al tratamiento. (3)

Es entonces que la OMS establece directrices para la detección de MDR/RR-TB mediante confirmación bacteriológica de TB y pruebas de resistencia a los medicamentos, esta detección incluye pruebas moleculares rápidas, métodos de cultivo o tecnologías de secuenciación. (1)

El tratamiento requiere un curso de medicamentos de segunda línea durante al menos 6 a 9 meses pudiéndose alargar su duración hasta 20 meses. Estos regímenes son totalmente orales. Los buenos resultados en su manejo dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente evitando así efectos adversos. (1)(2)

De allí la importancia de la revisión bibliográfica del tema, para contribuir a un diagnóstico y tratamiento oportuno de estos pacientes, disminuyendo el impacto en general en salud pública, fomentando principalmente la detección temprana especialmente en personas que presenten factores de riesgo y un fracaso en el tratamiento previo. (3)(15)(28)

Objetivo

La presente revisión tiene como objetivo recolectar información actualizada que brinde conocimientos a su lector, por lo que se recopila diferentes artículos científicos para su elaboración incluyendo su etiología, factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico y manejo terapéutico en pacientes en los cuales presentan resistencia a Rifampicina e Isoniacida fármacos de primera elección y la aplicación de los nuevos agentes farmacológicos.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica con artículos científicos originales, en buscadores como *Google Scholar*, *PubMed*, *Scopus*, *Upto Date*, *Lacent*, además de las plataformas otorgadas por la Universidad Técnica de Ambato, usando palabras como: “tuberculosis multirresistente, resistencia antituberculosos en los adultos, tuberculosis historia, patogenia”; factores de riesgos multirresistencia en tuberculosis, incluyendo publicaciones comprendidas entre el periodo 2019 – 2022, con 4 años de fecha límite para la búsqueda en los idiomas español e inglés. Se recopiló artículos en el cual incluyen epidemiología, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico y manejo farmacológico actual, Los estudios para recopilación de la información serán guías clínicas, revisiones bibliográficas, artículos de investigación para de esta manera cumplir con el objetivo de la investigación que fue determinar los principales mecanismos fisiopatológicos presentes en la tuberculosis multirresistente de la población adulta

Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes con fracaso del tratamiento (cultivo de esputo de bacilos acidorresistentes positivo después de cuatro meses de terapia, suponiendo que no se disponga de pruebas de sensibilidad al fármaco)
- Pacientes con recaída (TB recurrente después de aparente curación)
- Hombres y mujeres con tuberculosis activa con resistencia a múltiples agentes farmacológicos de primera y segunda línea
- Pacientes con exposición a un individuo con tuberculosis pulmonar resistente a los medicamentos infecciosa
- Pacientes con residencia o viaje a una región con alta prevalencia de TB resistente a los medicamentos
- Pacientes con tratamiento de larga data, con mal apago al tratamiento además con antecedentes patológicos como factor de riesgo para tuberculosis multidrogoresistente

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes con tuberculosis de reciente diagnóstico con inicio de tratamiento inferior a los 3 meses
- Mujeres embarazadas, niños y adolescentes con diagnóstico de tuberculosis activa

Resultados y Discusión

Resultados

Las micobacterias son una especie de microorganismos que componen uno de los problemas sanitarios de mayor gravedad a nivel mundial. Bacilos aerobios definidos en tres grupos dentro del género *Mycobacterium* entre las más destacados las especies *M. tuberculosis*, *M. Bovis* y *M. Microti*. *M. tuberculosis* bacteria intracelular no formadora de esporas, inmóvil, aeróbica obligada, facultativa, catalasa negativa alcohol y ácido resistente causante de la enfermedad humana multisistémica (1)(2)(3)

Infección transmitida de persona a persona a través del aire, siendo el humano el principal huésped. Cuando un enfermo de tuberculosis pulmonar tose, estornuda o escupe, expulsa bacilos tuberculosos al aire en forma de aerosol, entonces basta con que una persona inhale unos pocos de estos bacilos para quedar infectada. (1)

Hablamos de Tuberculosis (TB) resistente a múltiples fármacos (MDR) a aquella TB resistente al menos a un fármaco antituberculoso ya sea a Rifampicina e isoniazida dos de los medicamentos antituberculosos más potentes e importantes, además de resistencia a fármacos de segunda línea representados por Fluoroquinolona (FQ) y un medicamento inyectable de segunda línea. Estas infecciones altamente resistentes son más difíciles de erradicar y conllevan un peor resultado para las personas infectadas (4)(5)(6)

Epidemiología

Si bien es cierto es difícil obtener información precisa sobre la incidencia mundial de la TB resistente a los medicamentos, ya que no se realizan de forma rutinaria cultivos de esputo ni pruebas de susceptibilidad a los medicamentos en todos los entornos con recursos limitados, donde la enfermedad se presenta con mayor frecuencia. Sin embargo, La Organización Mundial de la Salud (OMS) en lo que concierne a la vigilancia de la farmacorresistencia ha adoptado métodos de detección molecular, que permiten el control continuo de la prevalencia de la farmacorresistencia, sin embargo, debido a la pandemia de COVID-19 ha revertido los avances alcanzados en la última década en la lucha contra la TB (7)

A nivel mundial, según estadísticas de la ONU en el año 2020, se estimaron que 9.7 millones de personas enfermaron de tuberculosis, alcanzando una mortalidad de 1.5 millones de muertes, de ellas, 214.000 tenían VIH siendo esta enfermedad uno de los principales factores de riesgo para desarrollo de resistencia a medicamentos antituberculosos. (7)

En las Américas, en 2020, se estimaron 291.000 casos de tuberculosis, de las cuales el 29% (7.900) corresponde a la coinfección por TB/VIH. (7)

Se diagnosticaron 4.007 casos de TB RR/MDR. De estos, tan solo el 89% inició tratamiento. La Organización mundial estima que para el año 2022 alrededor de 40 millones de personas serán diagnosticadas y tratadas de tuberculosis, lo que incluye 3,5 millones de niños y 1,5 millones de personas con TB resistente a los medicamentos.(7)(8)(9)(10) A nivel de Ecuador, en las últimas estadísticas, los casos de tuberculosis resistentes a Rifampicina (RR) y Multirresistentes (MDR) han incrementado en los últimos años con un mínimo de 95 casos en el año 2013 y 252 casos en el año 2018. (11)

Y son los recursos económicos y de salud limitados, la exposición inadecuada a los regímenes de medicamentos antituberculosos y los patrones migratorios desde Europa y Asia hacia los territorios latinoamericanos han traído cepas de tuberculosis con genes capaces de resistir fármacos específicos, pero ha sido el uso inadecuado de medicamentos y las exposiciones en estas tierras las que han permitido la transformación genética de bacterias en las poblaciones. (12)

Patogenia

La fármaco-resistencia en MTB se asocia a alteraciones en genes blanco es decir mutaciones cromosómicas espontáneas y aleatorias que son consecuencia de una susceptibilidad reducida a operadores específicos, sin embargo, otras mutaciones indican la contribución de otros componentes entre los que destacan la permeabilidad reducida de la pared celular, modificación enzimática del fin del fármaco que inactivan los medicamentos y bombas de eflujo. La resistencia clínica a los medicamentos antifímicos ocurre en gran parte como resultado de la selección de mutantes resistentes durante la falta de adherencia del paciente al régimen establecido, inapropiados seguimientos y prescripción médica, dosificación subóptimas de fármacos y falta de beneficios de los servicios de salud y al tratamiento. (7) (13)

La resistencia primaria, constitutiva o intrínseca es caracterizada por la fármaco-

resistencia de cualquier especie bacteriana que no ha sido adquirida como resultado de la exposición a fármacos se desarrolla cuando los pacientes están expuestos e infectados con una cepa ya resistente a los medicamentos. La resistencia secundaria o adquirida se desarrolla debido a la adquisición de genes exógenos a través de plásmidos, transposones, integrones y bacteriófagos entre los pacientes que toman medicamentos para la TB. Aunque la mayoría de los casos de TB-MDR surgen de la resistencia adquirida, un estudio informó que la mayoría de las incidencias de TB-MDR se debieron a la transmisión en lugar de a la adquisición de resistencia (14) (13)

Estudios recientes sobre el desarrollo de resistencia a los medicamentos muestran que la resistencia a la isoniazida ocurre mucho antes, seguida de la resistencia a la Rifampicina o al Etambutol, continuando con posterior resistencia a la Pirazinamida y, culminando, la resistencia a los medicamentos de segunda y tercera línea (16).

La resistencia a la Isoniazida (INH) se debe a mutaciones en el gen *katG* y en la región promotora de *inhA*. Entre las mutaciones *katG*, la S315T (40 al 94 % de la resistencia en las cepas MDR). La mutación más prevalente en la región promotora de *inhA* es la mutación c-15t, que representa alrededor del 19 %, también se sabe que las mutaciones dobles como -8T/C, -15/T y -17C/T. Asimismo, la resistencia a la Rifampicina está causada por mutaciones en los codones 507-533 de un gen que codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa conocida como gen *rpoB* (96%) conocida como la "región de punto caliente" (81 pb), que cubre los codones 507-533 del gen *rpoB* (16)

También se han identificado genes de resistencia a fármacos que confieren resistencia en fármacos antituberculosos de segunda línea y estos consisten en *gyrA* y *gyrB* (fluoroquinolonas), *rrs* (Estreptomina, Amikacina, Kanamicina, Capreomicina), *inhS*, *othA* y *ethR* (Etionamida), *alr* y *ddl* para (D-cicloserina) y *eis* (Kanamicina) (16)

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo que predisponen para el desarrollo de TBMDR incluyen una edad comprendida entre los 30 a 45 años de edad, cierto nivel de inmunosupresión entre las más frecuentes la infección el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica y terminal, Linfoma maligno. Otra comorbilidad en proporción relativamente baja incluye hepatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), disfunción hepática, albúmina baja e hipertensión. Se incluye a su vez el uso de fármacos como corticoides e Inhibidores de TNF-alfa y su receptor, disminución de la inmunidad mediada por células asociada con la edad, hábitos como el consumo de

alcohol y tabaquismo. Sumado a la falta de cumplimiento del tratamiento de primera línea, fracaso del retratamiento y el escaso éxito del tratamiento de segunda línea aumentan la mortalidad a nivel mundial. (1) (17) (18)

Se incluyen a su vez varios determinantes socioeconómicos que incluyen un régimen terapéutico inadecuado, dosis inadecuadas, medicamentos inadecuados, poco tiempo para recibir tratamiento, mala calidad de los medicamentos, así como mala adherencia al régimen de tratamiento.

La pobreza, malas condiciones de vida, vulnerabilidad social y la reducción del acceso y disponibilidad de los servicios de salud como es el caso de países subdesarrollados contribuyen

Entre los predictores más importantes para el desarrollo de TB resistente a los medicamentos episodio previo de tratamiento de TB, hallazgos clínicos y/o radiográficos persistentes o progresivos durante el tratamiento antituberculoso de primera línea, residencia o viaje a una región con alta prevalencia de TB farmacorresistente y exposición a una persona con tuberculosis infecciosa conocida o sospechada resistente a los medicamentos.

Diagnóstico

El diagnóstico y el tratamiento exitosos de la TB-MDR se basan en una prueba fenotípicas de sensibilidad a medicamentos (DST) que constituye actualmente el estándar de oro para la detección del ADN complejo de *M. tuberculosis* y mutaciones comunes que están asociadas con la resistencia a los medicamentos que nos proporcionan evidencia para seleccionar un medicamento eficaz. (3) (20) (21)

La prueba de sensibilidad a medicamentos se divide en pruebas fenotípicas que observan el crecimiento o la inhibición metabólica en medios libres de fármacos antituberculosos y que contienen fármacos y pruebas moleculares que detectan genes relacionados con la resistencia a los fármacos (3)

DST fenotípica convencional: método sólido basado en cultivo que utiliza medios basados en huevo o en agar, destacando el método de proporción siendo el más utilizado, método de relación de resistencia y método de concentración absoluta todos estos caracterizados por su alta sensibilidad, con buena correlación clínica y permiten la determinación de la concentración inhibitoria mínima. Sin embargo, lleva un tiempo relativamente largo de 2 a 3 meses para confirmar los resultados. Las DST de base

molecular utilizadas actualmente, como el ensayo Xpert MTB/RIF y los ensayos genotípicos de sonda de línea (LPA). El ensayo Xpert MTB/RIF es una prueba de amplificación de ácido nucleico basada en cartuchos que detecta rápidamente la TB y la TB-RR. (3) (20)

Los ensayos genotípicos de sonda de línea LPA son básicamente ensayos de hibridación ADN-ADN que permiten la detección simultánea de diferentes mutaciones mediante el uso de múltiples sondas. Actualmente, los LPA recomendados por la OMS para la detección inicial de resistencia a los medicamentos incluyen GenoType MTBDR plus, GenoType MTBDR sl y Nipro NTM+MDR-TB. (20) (22)

El cultivo líquido y la DST tienen una mayor tasa de aislamiento de MTB y requieren menos tiempo para su detección, sin embargo, es más costoso y conlleva un riesgo de mayor contaminación bacteriana e infección cruzada por aislamiento de micobacterias no tuberculosas. sistemas de cultivo de base líquida, los sistemas más utilizados son BACTEC 460 que detecta la producción de dióxido de carbono y MGIT que detecta el consumo de oxígeno (12)

La inclusión de nuevas herramientas moleculares como el Xpert para la rifampicina y los ensayos de sondas en línea para la Isoniacida y la rifampicina, permite obtener un alcance diagnóstico en horas, en comparación con los días que retardan los métodos microbiológicos fundamentados en cultivos. (23)

El ensayo Xpert MTB/RIF utiliza PCR en tiempo real anidada semicuantitativa para amplificar un fragmento que contiene la región de punto de acceso de 81 pb del gen rpo B (codones 507–533) que luego se hibrida con cinco sondas de baliza molecular. Identifica la resistencia a la isoniazida y las fluoroquinolonas (resistencia de bajo y alto nivel), Etionamida y fármacos inyectables de segunda línea (Amikacina, Kanamicina y Capreomicina. La sensibilidad y la especificidad para las muestras con baciloscopia positiva pueden alcanzar el 100 y el 99 %. (20) (21)

La implementación de estas tecnologías requiere conocer su desempeño, establecer los valores predictivos de la sensibilidad a medicamentos, calcular el tiempo que tardan en generar un resultado y la eficacia de su implementación, con el fin de evitar que el diagnóstico no se mejore y se incrementen los costos de la atención. (16)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la TB-MDR es curar al paciente individual y evitar la

transmisión de la TB-MDR a otras personas que, pese a los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud para ampliar el acceso a su tratamiento sigue siendo una gran amenaza, representando así un desafío para los médicos y el personal que trabaja en los programas y centros nacionales de tuberculosis (TB). (24) (25) (26)

El tratamiento de la TB-MDR requiere medicamentos de larga duración hasta 20 a 24 meses con fármacos de segunda línea menos efectivos y tóxicos y tiene resultados desfavorables. Sin embargo, se espera que los resultados del tratamiento mejoren debido a la introducción de un nuevo agente Bedaquilina, medicamentos reutilizados (Linezolid, Clofazimina y cicloserina) y avances tecnológicos en las pruebas rápidas de sensibilidad a los medicamentos. (3) (24) (27)

En los últimos 5 años el manejo de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos ha mejorado incorporando nuevos fármacos con buena acción frente a M. tuberculosis (Bedaquilina [Bdq], Delamanid, Pretomanid, además de otros antibióticos utilizados para otras infecciones (FQ, Linezolid [Lzd], Clofazimina [Cfz]) también muy eficaces. (28)

Las pautas actualizadas de la OMS sugieren un régimen de tratamiento más corto para pacientes con TB-RR/MDR no resistente a las fluoroquinolonas en un periodo de 9 a 11 meses, con la inclusión de bedaquilina en lugar de un agente inyectable, lo que hace el régimen todo oral. En el caso de resistente a la rifampicina ha cambiado sustancialmente con la introducción de la bedaquilina y la Delamanida, y con el aumento del uso de agentes reutilizados como la Linezolid y la Clofazimina. (27)

El diseño de un régimen de tratamiento óptimo depende en gran medida de la comprensión de la susceptibilidad al fármaco del aislamiento del paciente. El régimen debe ajustarse en consecuencia una vez que se disponga de los resultados de susceptibilidad al fármaco. El diseño de un régimen de tratamiento óptimo depende en gran medida de la comprensión de la susceptibilidad al fármaco del aislado del paciente y los esfuerzos deben dirigirse a obtener esa información lo más rápido posible. (8)(9)(18)

Entre los fármacos útiles para el manejo de la tuberculosis multidrogoresistente incluyen en Grupo A el cual incorpora 3 drogas, Levofloxacina o Moxifloxacina, Bedaquilina, Linezolid, el Grupo B manejado con Clofazimina, Cicloserina o Terizidona, considerando el caso en el que no puedan ser indicadas por toxicidad o resistencia. El Grupo C que incluye Etambutol, Delamanid, Pirazinamida, Carbapenemes/clavulanato, Amikacina (o estreptomina), Etionamida o Protionamida, Ácido p-amino salicílico introducidas para finalizar el régimen si una o más de las drogas de grupos A y B no pueden ser administradas ya sea por resistencia, toxicidad o

tolerabilidad. (16)

La decisión de tratar empíricamente la TB resistente a los medicamentos a la espera de datos convencionales de susceptibilidad a los medicamentos basados en cultivos depende de la gravedad de la enfermedad clínica es decir positividad del frotis, presencia de enfermedad cavitaria y el grado de sospecha de TB farmacorresistente (21)

La elección de medicamentos de segunda línea debe reflejar el historial de tratamiento previo, el patrón de resistencia a los medicamentos del caso original (si está disponible), los patrones probables de resistencia en la región de origen del paciente. El régimen debe elegirse en consulta con una persona que tenga experiencia en el tratamiento de la TB resistente a los medicamentos y debe administrarse en un contexto de manejo de casos centrado en el paciente con terapia bajo observación directa. (5)(6)

La duración óptima de la terapia para la TB-MDR no está clara. La OMS recomienda dos tipos de regímenes de tratamiento estandarizados para la TB-MDR, difieren en la combinación de fármacos y en la duración. El tratamiento de la TB-MDR requiere un régimen farmacológico compuesto por un mínimo de 4 fármacos para mejorar la eficacia, reducir las tasas de recaída y prevenir un mayor desarrollo de resistencia. Se sugiere el tratamiento con el régimen más prolongado durante 18 a 20 meses (al menos 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo y se prefieren los regímenes orales. La fase intensiva, que dura de 6 a 7 meses e incluye al menos cuatro medicamentos, se recomienda hasta que se suspenda la bedaquilina. La duración recomendada del tratamiento puede modificarse según el estado de conversión del cultivo y la respuesta del paciente al tratamiento. La fase de continuación del tratamiento debe incluir al menos tres fármacos. (27)(28) Desafortunadamente, está surgiendo resistencia a la bedaquilina, y es una preocupación debido a los esfuerzos para desarrollar y hacer que este nuevo fármaco esté disponible. (28)(29)

Es por varios factores que, sin duda, la carga de la infección de TB persistirá durante los próximos años. Sin embargo, tenemos la oportunidad de evitar que muchos de estos pacientes progresen a una enfermedad activa. La detección de la infección de TB en grupos con alto riesgo de progresar a la enfermedad de TB Multidrogoresistente sigue siendo un componente rentable y esencial de la iniciativa mundial. Además, antes de iniciar cualquier tratamiento profiláctico, es fundamental tomar las debidas precauciones para descartar la presencia de enfermedad tuberculosa activa. (28)(29)

El aumento de casos de TB-MDR en entornos con prevalencia de VIH es de gran

importancia para la salud pública. Se necesita una comprensión actualizada de la magnitud de la asociación con la acumulación de evidencia reciente que respalda una asociación positiva entre el VIH y la TB-MDR. complejidad del tratamiento antituberculoso de segunda línea y la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los efectos secundarios (30)

Discusión

Se revisó varios artículos de en distintas bases de datos disponibles en diferentes sitios web en donde se recopiló información de relevancia acerca del tema “tuberculosis Multidrogoresistente”. La Tuberculosis se mantiene como un gran problema a nivel mundial que ha provocado gran morbilidad y mortalidad desde la antigüedad. Además, un sistema de salud pública deficiente, sin control de dicha patología inadecuado y el mal apego del tratamiento de la TB son algunas de las causas de la continua con la aparición y propagación de la TB resistente a los medicamentos.

Conclusiones

- Se concluye que el trabajo realizado demuestra que la tuberculosis se ha mantenido como un notable problema de salud mundial, que si bien es cierto la pandemia del COVID-19 ha enlentecido los avances alcanzados en la última década para su control, se debe continuar fomentando estrategias, que de la mano de la disponibilidad de adelantos tecnológicos permitan un diagnóstico temprano y oportuno en las personas ya infectadas que no han respondido a antimicrobianos de primera elección especialmente en pacientes que tenían VIH que según estadísticas existe una mayor mortalidad,
- Administrar un buen manejo farmacológico sumado a buen apego por parte del paciente a dicho tratamiento y también al evitar la reintroducción de tuberculosis multidrogoresistentes de países con mayor índice de resistencia son formas importantes de prevenir nuevos casos que dificulten al personal de salud
- Al no existir la posibilidad de descubrir una vacuna 100% eficaz, o el descubrimiento de nuevas asociaciones antimicrobianas que cure la TB en un plazo corto se incorporan nuevos fármacos que, si bien incluyen un mayor gasto al estado, menor eficacia muchos de estos con grandes efectos adversos y mayor duración de tratamiento nos abren un gran desafío para el manejo actual de dicha enfermedad donde la prevención aporta mucho para continuar con el camino hacia su erradicación y disminución de la mortalidad.

CAPÍTULO III

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

3.1 Conclusiones

- En conclusión, La tuberculosis es una enfermedad infecto contagiosa que hasta la actualidad continúa siendo una amenaza y obstáculo global, que a raíz de la pandemia de COVID-19 distintos programas de control y erradicación se han visto interrumpidos provocado un retroceso en su control, que si bien es cierto se puede determinar oportunamente, lo más importantes es la prevención fomentando más atención e inversión en servicios de diagnóstico, productos farmacéuticos y mejorar el acceso al tratamiento, posible todo esto mediante la captación de sintomáticos respiratorios con factores de riesgo y un tratamiento previo sin obtener resultados positivos.
- En cuanto al Tratamiento para para MDRTB, los principales avances han sido el desarrollo de nuevos regímenes completamente orales y nuevos regímenes para la terapia preventiva y siendo estos más cortos de 9 meses, ya que logra el éxito del tratamiento en aproximadamente el 80%, destacando los fármacos bedaquilina y Delamanid como eficaces y seguros especialmente contra la TB-MDR y la TB-XDR, además, que incluyen mínimos efectos secundarios y mejora la adherencia junto con las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos.
- A nivel de Ecuador se debería tener estrategias para un monitoreo y reporte continuo con el objetivo de informar sobre la situación de la epidemia de tuberculosis y los avances en la financiación y la aplicación de la respuesta a nivel nacional para de esta manera reducir la mortalidad por tuberculosis, reporte de nuevos casos y aminorar costos en salud.

3.2 Recomendaciones

- Se recomienda realizar nuevas investigaciones a futuro sobre el diagnóstico oportuno de la Tuberculosis Multidrogoresistente especialmente en pacientes con factores de riesgo como es la infección de inmunodeficiencia adquirida considerando los nuevos esquemas que nos proporciona la Organización Mundial de la Salud clasificados en los diferentes grupos, especialmente cuando los fármacos de primera elección han creado una resistencia.
- Se recomienda tener especial énfasis en el manejo de pacientes que después de 3-5 meses de tratamiento, éste no ha sido efectivo, incorporar un tratamiento con los nuevos fármacos con un manejo individualizado y sobre todo considerar sus efectos adversos.

- Educar a los pacientes que presentan resistencia a múltiples fármacos a un mejor apego a tratamiento debido a que la principal causa de resistencia es esta, además mantener una evaluación continuas apoyadas en las nuevas herramientas diagnósticas y farmacológicas impulsando el acceso equitativo de manejo de la tuberculosis

MATERIALES DE REFERENCIA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee W. (2022). Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis. Uptodate. https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-natural-history-microbiology-and-pathogenesis?search=historia%20natural%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Gómez-Tangarife, V. J., Gómez-Restrepo, A. J., Robledo-Restrepo, J., & Hernández-Sarmiento, J. M. (2018). Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium tuberculosis: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: contribution of constituent and acquired mechanisms. *Revista de salud publica (Bogota, Colombia)*, 20(4), 491–497. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n4.50575>
3. Scott, K. Friedland, G. (2022). Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis. Uptodate. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis?search=TUBERCULOSIS%20multidrogoreisistente&source=search_result&selectedTitle=3~52&usage_type=default&display_rank=3
4. Aristizabal, C. (2020). Tuberculosis multidrogorresistente. *Revista salud bosque*, 10(1). <https://doi.org/10.18270/rsb.v10i1.2834>
5. Monde, N., Zulu, M., Tembo, M., Handema, R., Munyeme, M. y Malama, S. (2021). Tuberculosis farmacorresistente en la región norte de Zambia: un estudio retrospectivo. *Fronteras en Enfermedades Tropicales*. <https://doi.org/10.3389/fitd.2021.735028>
6. Vera, K. Dávila, M. Gusqui I. (2019). Molecular mechanisms and clinical management of drug-resistant tuberculosis: an invincible enemy?. *Sociedad Venezolana de Farmacología y Terapéutica*, 38(2), 77-92. <https://www.redalyc.org/journal/559/55964524015/html/>
7. Neil, W. (2022). Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis. UptoDate. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-molecular-mechanisms-of-drug-resistant-tuberculosis?search=TUBERCULOSIS%20MECANISMOS&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
8. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. (2021).

- Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis.* 113(1):7–12. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00193-4/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00193-4/fulltext)
9. Petersen E, Al-Abri S, Chakaya J, Goletti D, Parolina L, Wejse C, et al. (2022). Revamping and Reshaping Global TB Control Programs by Advancing Lessons learnt from the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis.* [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(22\)00138-2/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(22)00138-2/fulltext)
 10. Campelo, T. A., Cardoso de Sousa, P. R., Nogueira, L. de L., Frota, C. C., & Zuquim Antas, P. R. (2021). Revisiting the methods for detecting *Mycobacterium tuberculosis*: what has the new millennium brought thus far? *Access Microbiology*, 3(8), 000245. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000245>
 11. Boletín Anual Tuberculosis 2018. Gob.ec. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf
 12. Cantres-Fonseca, O. J. , & Olmo-Arroyo, F. D. (2021). Genealogy of Resistant Tuberculosis in Latin America and the Caribbean until 2020. In (Ed.), *Molecular Epidemiology Study of Mycobacterium Tuberculosis Complex*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96280>
 13. Mpagama, S. G., Ezekiel, M. J., Mbelele, P. M., Chongolo, A. M., Kibiki, G. S., de Guex, K. P., & Heysell, S. K. (2020). Gridlock from diagnosis to treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in Tanzania: patients’ perspectives from a focus group discussion. *BMC Public Health*, 20(1), 1667. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09774-3>
 14. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: contribution of constituent and acquired mechanisms. *Rev Salud Publica (Bogota)* [Internet]. 2018;20(4):491–7. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rsap/2018.v20n4/491-497/es>
 15. Jang JG, Chung JH. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam Univ J Med* [Internet]. 2020;37(4):277–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12701/yujm.2020.00626>
 16. Palmero, D. J., Lagrutta, L., Inwentarz, S. J., Vescovo, M., Aidar, O. J., González Montaner, P. J., & Muñiz, F. J. (2022). Tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente en adultos y niños. Revisión Narrativa. *Medicinabuenosaires* <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81->

17. Varshney, K., Anaele, B., Molaei, M., Frasso, R., & Maio, V. (2021). Risk factors for poor outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): A scoping review. *Infection and Drug Resistance*, 14, 5429–5448. <https://doi.org/10.2147/IDR.S339972>
18. Baya, B., Achenbach, C. J., Kone, B., Toloba, Y., Dabita, D. K., Diarra, B., Goita, D., Diabaté, S., Maiga, M., Soumare, D., Ouattara, K., Kanoute, T., Berthe, G., Kamia, Y. M., Sarro, Y. D. S., Sanogo, M., Togo, A. C. G., Dembele, B. P., Coulibaly, N., ... Diallo, S. (2019). Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 81, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.004>
19. Bernardo J. (2022). Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults?search=tuberculosis%20multirresistente&source=search_result&selectedTitle=5~52&usage_type=default&display_rank=5
20. Cho, E., Lee, S. J., Lim, J., Kim, D. S., Kim, N., Park, H. O., Lee, J.-I., Son, E., Cho, S. N., Aung, W. W., & Seok Lee, J. (2022). Evaluation of TBMDR® and XDRA® for the detection of multidrug resistant and pre-extensively drug resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 27(100303), 100303. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100303>
21. Neil, W. Scott, K. Friedland, G. (2022). Treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-resistant-pulmonary-tuberculosis-in-adults?search=tuberculosis%20multirresistente&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1
22. Nguyen, T. N. A., Anton-Le Berre, V., Bañuls, A.-L., & Nguyen, T. V. A. (2019). Molecular diagnosis of drug-resistant tuberculosis; A literature review. *Frontiers in Microbiology*, 10, 794. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00794>
23. Robledo, J. (2019). Control de la tuberculosis multirresistente a fármacos: un objetivo posible. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*, 39(3), 431–433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357360/>
24. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. (2019). ;393(10181):1642–56. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30308-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30308-3/fulltext)

25. Mirzayev, F., Viney, K., Linh, N. N., Gonzalez-Angulo, L., Gegia, M., Jaramillo E., Zignol, M., & Kasaeva, T. (2021). World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 57(6), 2003300. <https://doi.org/10.1183/13993003.03300-2020>
26. Iradukunda, A., Ndayishimiye, G.-P., Sinarinzi, D., Odjidja, E. N., Ntakaburimvo, N., Nshimirimana, I., & Izere, C. (2021). Key factors influencing multidrug-resistant tuberculosis in patients under anti-tuberculosis treatment in two centres in Burundi: a mixed effect modelling study. *BMC Public Health*, 21(1), 2142. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12233-2>
27. Jang, J. G., & Chung, J. H. (2020). Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 37(4), 277–285. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00626>
28. Caminero, J. A., García-García, J.-M., Caylà, J. A., García-Pérez, F. J., Palacios, J. J., & Ruiz-Manzano, J. (2022). [translated article] drug resistant tuberculosis: New WHO definitions and their implication in the SEPAR guideline. *Archivos de Bronconeumologia*, 58(1), T87–T89. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.022>
29. Gill, C. M., Dolan, L., Piggott, L. M., & McLaughlin, A. M. (2022). New developments in tuberculosis diagnosis and treatment. *Breathe (Sheffield, England)*, 18(1), 210149. <https://doi.org/10.1183/20734735.0149-2021>
30. Sultana, Z. Z., Hoque, F. U., Beyene, J., Akhlak-Ul-Islam, M., Khan, M. H. R., Ahmed, S., Hawlader, D. H., & Hossain, A. (2021). HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>