



*Un desafío farmacológico del siglo XXI: tuberculosis multidrogoresistente*

*A pharmacological challenge of the 21st century: multidrug-resistant tuberculosis*

*Um desafio farmacológico do século XXI: tuberculose multirresistente*

Abigail Rosemary Zurita-Puchaicela <sup>I</sup>  
[Abigailzurita011096@gmail.com](mailto:Abigailzurita011096@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-7808-6882>

Jeaneth Del Carmen Naranjo-Perugachi <sup>II</sup>  
[janbato@hotmail.com](mailto:janbato@hotmail.com)  
<http://orcid.org/0000-0003-4779-5886>

**Correspondencia:** [Abigailzurita011096@gmail.com](mailto:Abigailzurita011096@gmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Revisión

\* **Recibido:** 25 de abril de 2022 \* **Aceptado:** 31 de mayo de 2022 \* **Publicado:** 20 de Junio de 2022

- I. Estudiante de la Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Doctora Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres, Docente de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

## 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 farmacorresistente; TB monorresistente; TB polirresistente; 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; mono-resistant TB; poly-resistant TB; multidrug-resistant TB (MDR-TB)

## Resumo

**Introdução:** A tuberculose é uma doença infecciosa, dentre as principais causas de mortalidade que ocupa o décimo lugar mundial. É importante considerar que em pacientes imunossuprimidos como os portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) há maior risco de desenvolver multirresistência, sendo o principal obstáculo ao tratamento, portanto, a revisão do assunto nos permitirá ter tratamento alternativas para reduzir a morbimortalidade e os custos na assistência e na produtividade social. **Metodologia:** O presente trabalho é uma revisão bibliográfica, para a qual foram pesquisados artigos sobre o tema da multirresistência ao tratamento da tuberculose, com base nos critérios de pacientes com falha terapêutica, com cultura de escarro positiva, após quatro meses de terapia, pacientes com recidiva após recuperação aparente, pacientes com tuberculose ativa resistente a antifúngicos de primeira e segunda linha, pacientes que residem ou viajam para uma área com alta prevalência de tuberculose resistente. Além disso, os artigos foram atualizados originalmente dos últimos cinco anos na base de dados: scopus, up date, extraindo informações relevantes. **Resultados e Conclusões:** A multirresistência, principalmente

à isoniazida e rifampicina, implica adesão a novos medicamentos, sendo considerada uma grande ameaça à saúde pública mundial, devido aos seus altos custos, efeitos adversos devido à sua toxicidade, duração prolongada do tratamento, entre outros . Portanto, o tratamento deve se concentrar tanto na cura do paciente individual quanto na minimização da transmissão do Mycobacterium tuberculosis a outros. Dessa forma, esses medicamentos nos proporcionam capacidade de manejo que auxilia na redução da morbimortalidade em pacientes com fatores de risco, obtendo assim uma base para o controle da tuberculose.

**Palavras-chave:** TB resistente a medicamentos; tuberculose monorresistente; TB polirresistente; TB multirresistente (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 importación 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)

## **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 multidrogoresistente, resistencia antituberculosos en los adultos, tuberculosis historia, patogenia”; factores de riesgos multidrogoresistencia 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 multidrogoresistente 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

## **Revision Del Tema**

### **Generalidades:**

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 huesped. 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 9.9 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 co-infección 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 Multidrogoresistentes (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, luego la resistencia a la pirazinamida y, por último, 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* (estreptomicina, 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 corticosteroides 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. (19)

**Tabla No.-1.** Factores de riesgo de la tuberculosis multiresistente

<b>Pacientes con antecedentes de TB (actual o pasada)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hallazgos clínicos y/o radiográficos persistentes o progresivos durante el tratamiento antituberculoso</li> <li>– Falta de conversión de cultivos a negativos durante los primeros tres meses de terapia antituberculosa</li> <li>– Adherencia incompleta al tratamiento antituberculoso prescrito</li> <li>– Falta de terapia directamente observada o terapia antituberculosa mal supervisada</li> <li>– Fracaso documentado del tratamiento o recaída</li> <li>– Historial de un régimen de tratamiento inapropiado, que incluye muy pocos medicamentos efectivos o dosis inadecuadas de medicamentos</li> </ul>
<b>Pacientes sin historia previa de TB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Exposición a un individuo con TB resistente a los medicamentos conocida o sospechada</li> <li>– Residencia o viaje a una región con alta prevalencia de TB farmacorresistente</li> <li>– Residencia o trabajo en una institución o entorno con TB farmacorresistente documentada</li> <li>– Entre individuos nacidos en el extranjero: Emigración dentro de los dos años anteriores de una región con tuberculosis resistente a los medicamentos conocida</li> </ul>

Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. UpToDate. 2022

## 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 baciloscopía 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 (linezolida, 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) Tabla N°2.

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 linezolidina 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)Tabla N°3

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). Tabla 4

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)

**Tabla N° 2.** Clasificación Fármacos Antituberculosos

<b>CLASIFICACIÓN FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS</b>		
<b><u>FÁRMACOS ANTIGUOS</u></b>		
<b>FÁRMACOS ORALES DE PRIMERA LÍNEA: IZONICIDA (INH), RIFAMPICINA (RIF), ETAMBUTOL (EMB), PIRAZINAMIDA (PZA).</b>		
<b>Se puede añadir la rifabutina cuando se administra con terapia antirretroviral.</b>		
<b>FÁRMACOS INYECTABLES DE SEGUNDA LÍNEA: KANAMICINA, AMIKACINA, CAPREOMICINA, ESTREPTOMICINA</b>		
<b>FÁRMACOS ORALES DE SEGUNDA LÍNEA (bacteriostáticos de segunda línea): ETIONAMIDA, PROTIONAMIDA, CICLOSERINA, TERIZIDONA, ÁCIDO PARA-AMINOSALICÍLICO.</b>		
<b><u>FÁRMACOS RE-PROPUESTOS</u></b>		
<b>FLUOROQUINOLONAS: MOXIFLOXACINO, LEVOFLOXACINO, OFLOXACINA, GATIFLOXACINA</b>		
<b>RIMINOFENAZINA: CLOFAZIMINA</b>		
<b>CARBAPENEMS + CLAVULÁNICO: IMIPENEM – CILASTATIN, MEROPENEM, ERTAPENEM</b>		
<b><u>NUEVOS FÁRMACOS</u></b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>FAMILIA / MECANISMO DE ACCIÓN/ DOSIS</b>	<b>EFECTOS ADVERSOS</b>
<b>BEDAQUILINA (BDQ)</b>	Diarilquinolina; inhibe la ATP sintasa micobacteriana  400 mg/d por 2 semanas; luego, 200 mg trisemanal. Duración total del tratamiento: 6 meses	Prolongación del intervalo QTc (moderada), hepatitis
<b>DELAMANIDA (DLM)</b>	Nitroimidazopiranos inhibe la síntesis de ácido micólico  ≥50 kg: 100 mg c/12 h 30-50 kg: 50 mg c/12 h	Prolongación del intervalo QTc (leve), generalmente bien tolerada
<b>PRETOMANIDA (PTM)</b>	Nitroimidazol; inhibe la síntesis de ácido micólico, genera óxido de nitrógeno micobacteriano  VO: 200 mg/d	Hepatitis, estudios en animales muestran eventos tóxicos oculares y reproductivos

**Tabla N°3:** Nueva clasificación de medicamentos para la TB-MDR de la OMS para crear un régimen prolongado para la TB-MDR.

GRUPO	FÁRMACO
<b>A</b> Incluir las 3 drogas, excepto que no puedan ser indicadas por toxicidad o resistencia)	Levofloxacin o moxifloxacin, Bedaquilina, Linezolid
<b>B</b> Incluir una o ambas drogas, excepto que no puedan ser indicadas por toxicidad o resistencia)	Clofazimina, Cicloserina o terizidona
<b>C</b> Agregar para completar 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.	Etambutol, Delamanid, Pirazinamida, Carbapenemes/clavulanato, Amikacina (o estreptomycin), Etionamida o protionamida, Ácido p-amino salicílico

Palmero, D. J., Lagrutta, L., Inwentarz, S. J., Vescovo, M., Aidar, O. J., González Montaner, P. J., & Muñiz, F. J. Tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente en adultos y niños. (2022).

**Tabla 4.** Regímenes recomendados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogoresistente

**Esquema acortado estándar: régimen más corto, completamente oral, que contiene bedaquilina con una fase intensiva de 4 a 6 meses de bedaquilina (6 meses)-levofloxacin/moxifloxacin-clofazimina-pirazinamida-etambutol-dosis alta de isoniazida-etionamida seguida de una fase de continuación de 5 meses de levofloxacin/moxifloxacin-clofazimina-pirazinamida y etambutol**

- Sin exposición previa a medicamentos antituberculosos de segunda línea durante >1 mes
- Sin resistencia a las fluoroquinolonas en las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos (DST)
- Que no tienen enfermedad de tuberculosis pulmonar extensa o TB extrapulmonar grave (espinal/SNC/miliar)
- No embarazada
- Edad >6 años la opción de tratamiento recomendada

**Esquema alargado: individualizado según la resistencia o reacciones adversas, durante 18 a 20 meses o 15 a 1 meses luego de pruebas documentadas de conversión, la duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Este esquema incluye 3 fármacos del grupo A levofloxacin/moxifloxacin+ Bedaquilina**

**Linezolid), asociadas a 1 o 2 medicamentos del grupo B (clofazimina+ cicloserina). Los fármacos del grupo C se indican si hay resistencia o intolerancia a alguna o algunas de las anteriores**

**TB-MDR**

<b>Primera línea</b>	Levofloxacin o Moxifloxacin con los 4 de: Bedaquilina + Linezolid + Clofazimina + Cicloserina
<b>Segunda línea</b>	Considere Delamanid o Pirazinamida o Etambutol o Amikacina o Estreptomycin
<b>tercera línea</b>	Considere ETH o protionamida o imipenem-cilastatina/clavulante o meropenem/clavulanato o ácido p-aminosalicílico o dosis alta de isoniazida

Palmero, D. J., Lagrutta, L., Inwentarz, S. J., Vescovo, M., Aidar, O. J., González Montaner, P. J., & Muñiz, F. J. Tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente en adultos y niños. (2022).

## Conclusiones

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 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.

## Referencias

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](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%20multidrogoreisssente&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](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, Ntoui 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](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/vol81-21/destacado/revision\\_7663.pdf](https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81-21/destacado/revision_7663.pdf)
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. 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](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](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 Bronconeumología*, 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-UI-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>