



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Actualización del manejo de la tuberculosis drogo Resistente.

Trabajo de titulación para optar al título de Médico General

Autores:

Riera Sampedro, Valeria Alexandra

Valle Lozada, Andrea Alejandra

Tutor:

Urbano Solis Cartas

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Valeria Alexandra Riera Sampedro, con cédula de ciudadanía 0605941467, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS DROGO RESISTENTE**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



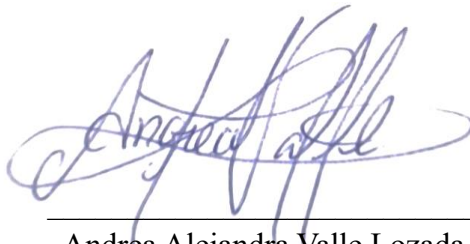
Valeria Alexandra Riera Sampedro
C.I: 0605941467

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Andrea Alejandra Valle Lozada, con cédula de ciudadanía 1804861381, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS DROGO RESISTENTE**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



Andrea Alejandra Valle Lozada
C.I: 1804861381

**DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL
TRIBUNAL**

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS DRUGO RESISTENTE**, presentado por Valeria Alexandra Riera Sampedro, con cédula de identidad número 0605941467 y Andrea Alejandra Valle Lozada, con cédula de ciudadanía 1804861381, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de sus autoras; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Dr. Patricio Vásconez	
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dra. Odette Martínez	
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dra. Katherine Maldonado	
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dr. Urbano Solis Cartas	
TUTOR	

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

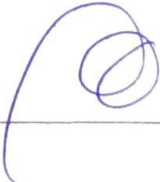
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS DROGO RESISTENTE**, presentado por Valeria Alexandra Riera Sampedro, con cédula de identidad número 0605941467 y Andrea Alejandra Valle Lozada, con cédula de ciudadanía 1804861381, bajo la tutoría de la Dr. Urbano Solis Cartas; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Dr. Patricio Vásquez
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Odette Martínez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Katherine Maldonado
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Urbano Solis Cartas
TUTOR





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 30 de octubre del 2023
Oficio N°149-2023-2S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Urbano Solís Cartas**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0553-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0553-D-FCS-26-06-2023	Actualización del manejo de la tuberculosis drogo resistente	VALERIA ALEXANDRA RIERA SAMPEDRO ANDREA ALEJANDRA VALLE LOZADA	2	x	

Atentamente,



FRANCISCO JAVIER
USTÁRIZ FAJARDO

PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la capacidad para poder lograr mis metas profesionales guiándome y fortaleciéndome cada día. Agradezco infinitamente a mis padres, mis hermanos, quienes sin importar la circunstancia han sabido darme el soporte y apoyo necesario para que pueda salir adelante. Agradezco también a la Universidad Nacional de Chimborazo y al Hospital IESS Riobamba por brindarme las herramientas necesarias para poder culminar mi formación profesional y personal.

Valeria Alexandra Riera Sampedro

Agradezco primeramente a Dios por darme las capacidades y habilidades necesarias que me llevaron a culminar mis metas profesionales. Agradezco también a mi familia por ser el motor de mis sueños y esperanzas que desde niña tuve. Agradezco también a la Universidad Nacional de Chimborazo y al Hospital IESS Riobamba por transmitirme los conocimientos necesarios para hoy poder estar aquí.

Andrea Alejandra Valle Lozada

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia puesto que sin su apoyo no hubiera sido posible, ellos de manera solidaria me ayudaron a enfrentar problemas económicos y sociales dándome también la seguridad para poder cumplir mi meta educativa, representando orgullosamente el éxito de un futuro mejor.

Valeria Alexandra Riera Sampedro

Dedico el resultado de este trabajo a mi familia, quienes me apoyaron y contribuyeron en todo momento para que mi sueño profesional hoy sea una realidad. Me han enseñado a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia y mi empeño.

Andrea Alejandra Valle Lozada

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA

DERECHOS DE AUTORÍA

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

RESUMEN

ABSTRACT

1.	CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	14
2.	CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	20
2.1.	Metodología	20
2.1.1	Tipo y diseño de estudio	20
2.1.2	Universo y muestra	21
3.1.3	Técnicas de procesamiento de la información	22
3.	CAPÍTULO III. DESARROLLO	24
	CONCLUSIONES.....	33
	RECOMENDACIONES	34
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la tuberculosis pulmonar y su frecuencia de presentación aproximada	25
Tabla 2. Esquema terapéutico de la TB pulmonar.	28
Tabla 3. Grupos de pacientes con TB pulmonar drogorresistente y posibles opciones terapéuticas.	30
Tabla 4. Principales fármacos y dosis a utilizar en pacientes adultos y niños con TB drogorresistente.	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de identificación y selección de documentos.....	22
Figura 2. Relación entre objetivo general y específicos del estudio	24
Figura 3. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar	26
Figura 4. Elementos diagnósticos de la TB pulmonar	27
Figura 5. Representación de drogas utilizadas en el tratamiento de la TB pulmonar según su evolución.....	29

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica cuya expresión clínica es sistémica, afectando principalmente al aparato respiratorio; como enfermedad genera elevados índices de discapacidad funcional. Cuenta con esquema terapéutico definido desde hace años; sin embargo, en los últimos años han aumentado los casos con diagnóstico de la enfermedad con resistencia a los antimicrobianos prescritos como parte del esquema terapéutico de la enfermedad. El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre el manejo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar drogo resistente. Para dar cumplimiento al objetivo de investigación se realizó una investigación básica, descriptiva, documental y transversal que consistió en una revisión bibliográfica no sistemática. Como universo fueron identificados 89 documentos, de los cuales 44 formaron parte de la muestra de investigación. La información fue recopilada de artículos publicados en bases de datos regionales (*Latindex, Lilacs, Scielo y Redalyc*) y de alto impacto (*Scopus, Medline, PubMed e Ice Web of Science*). Como principales resultados destacan la descripción de las características clínicas y diagnósticas de la tuberculosis pulmonar y también de los principales esquemas que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad. Estos resultados facilitaron el diseño de un esquema secuencial de fármacos a utilizar en pacientes con tuberculosis pulmonar y drogorresistencia. Se concluye que en los últimos años se evidencia un aumento de la resistencia antimicrobiana en pacientes con tuberculosis; por esta razón existe alternativas terapéuticas ante la drogo resistencia.

Palabras clave: Enfermedad infecciosa; Drogas; Drogorresistencia; Fármacos antituberculosos; Tuberculosis pulmonar

ABSTRACT

Tuberculosis is a chronic infectious disease whose clinical expression is systemic, mainly affecting the respiratory system; as a disease it generates high rates of functional disability. It has a defined therapeutic scheme for years; however, in recent years, cases diagnosed with the disease resistant to antimicrobials prescribed as part of the therapeutic scheme for the disease have increased. The objective of this research was to carry out a bibliographic review to obtain updated information on the management of patients diagnosed with drug-resistant pulmonary tuberculosis. With the purpose of fulfill the research objective, a basic, descriptive, documentary, and cross-sectional investigation was carried out that consisted of a non-systematic bibliographic review. As a universe, 89 documents were identified, of which 44 were part of the research sample. The information was collected from articles published in regional (*Latindex, Lilacs, Scielo, and Redalyc*) and high-impact (*Scopus, Medline, PubMed, and Ice Web of Science*) databases. The main results include the description of the clinical and diagnostic characteristics of pulmonary tuberculosis and the main schemes used in the treatment of the disease. These results facilitated the design of a sequential scheme of drugs to be used in patients with pulmonary tuberculosis and drug resistance. It is concluded that in recent years there has been an increase in antimicrobial resistance in patients with tuberculosis; for this reason, there are therapeutic alternatives for drug resistance.

Keywords: Infectious disease; Drugs; Drug resistance; Antituberculous drugs; Pulmonary tuberculosis



Firmado electrónicamente por:
JHON JAIRO INCA
GUERRERO

Reviewed by:

Msc. Jhon Inca Guerrero.

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604136572

1. CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han constituido un problema de salud desde tiempos remotos. La historia de la humanidad recoge epidemias de enfermedades infecciosas que han dado al traste con la vida de cientos y miles de personas. Sin embargo, con el paso del tiempo ha ido aumentando el nivel de conocimiento sobre estas enfermedades y se han introducido avances que han permitido controlar estas enfermedades; uno de los avances más significativos lo constituyó, en su momento, la identificación y aplicación de sustancias con efecto antimicrobianos, denominados comúnmente como antibióticos.^(1,2)

Los antibióticos revolucionaron los esquemas terapéuticos empíricos de antaño en relación a enfermedades infecciosas; sin embargo, los gérmenes han ido desarrollando mecanismos de defensa contra los antibióticos, lo que ha disminuido la efectividad de muchos de ellos, quedando algunos ya en desuso. La acción de no respuesta a un tratamiento antibiótico es considerada como una forma de droga resistencia.^(3,4)

Una de las enfermedades insignias de las afecciones infecciosas es la tuberculosis (TB) pulmonar; esta enfermedad ha sido considerada desde su descubrimiento como un problema de salud a nivel mundial; incluso, en la actualidad, si bien es cierto que se encuentra prácticamente erradicada, o al menos controlada, en muchos países, aún se presentan tasas de infección y contagio elevadas.⁽⁵⁾

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida por el *Mycobacterium tuberculosis*; esta enfermedad, aunque afecta fundamentalmente el aparato respiratorio, también puede afectar otros órganos y sistemas de órganos del cuerpo humano. El sistema nervioso, digestivo, renal y osteomioarticular figuran dentro de los de mayor frecuencia de presentación de la enfermedad. La enfermedad sin tratamiento, o con un esquema inadecuado, conduce irremediamente a la muerte del paciente por insuficiencia de los órganos causada por la acción del germen causal de la enfermedad.⁽⁶⁾

Desde mediados del siglo pasado se estableció un régimen de tratamiento antibiótico para esta enfermedad, dividido en dos fases y que incluye 5 antibióticos diferentes; de forma general los resultados con la aplicación de este esquema terapéutico ha sido satisfactorio, generando curación en muchos pacientes y previniendo el contagio de sus contactos más cercanos.^(5,7)

Sin embargo, desde hace algún tiempo se ha venido presentando con mayor frecuencia casos en los cuales la respuesta terapéutica no es acorde a lo esperado y reportado en la literatura científica; estos casos son conocidos como pacientes con droga resistencia; que significa que el tratamiento antibiótico prescrito no hace su efecto total debido a ciertos mecanismos de defensa que ha generado o incluido los gérmenes causantes de la TB pulmonar.⁽⁴⁻⁶⁾

La TB pulmonar y extrapulmonar, debido a la importancia que revisten en el contexto salubrista mundial; han sido una de las enfermedades que mayor número de investigaciones ha suscitado. En esta ocasión se describen aspectos importantes de investigaciones recientes que han abordado el mismo tema de investigación o que aportan resultados orientadores en torno al problema de investigación identificado.

En el contexto internacional es importante señalar los resultados de investigación realizada en el año 2019 por Jacobs MG y Pinto Junior,⁽⁸⁾ que tuvo como objetivo "describir las notificaciones de tuberculosis drogoresistente en Brasil". La motivación para la realización de la investigación estuvo dada por el alza estadísticamente significativa de casos de TB con resistencia a uno o varias drogas.

Como estrategia metodológica conceptualizaron su estudio como descriptivo, centrado en la descripción de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con TB notificados; y que habían presentado alguna manifestación de resistencia al tratamiento tradicional. Como principales resultados los autores exponen un 27,6 % de casos con expresión de resistencia primaria y un 50,9 % con expresión clínica de multidrogoresistentes; el sexo masculino fue el de mayor presencia de drogoresistencia con predominio entre los 20 y 59 años de edad y raza negra. Se identificaron otros elementos descriptivos, pero no aportaron resultados estadísticamente significativos.⁽⁸⁾

Los autores concluyen que, según los resultados de su investigación, la drogoresistencia fue más frecuente en hombres jóvenes y de la raza negra. También que el elevado porcentaje de resistencia primaria y de multidrogoresistencia pudiera estar relacionado con la presencia de comorbilidades y el consumo de sustancias.⁽⁸⁾ Este estudio fue uno de los primeros en el continente que abordó el problema de la drogoresistencia en pacientes con TB pulmonar y que incluyó un número de pacientes significativos; la mayoría de estudios que los antecedieron contaban con baja muestra de investigación y sesgos que hacían desconfiar en sus resultados.

En el año 2020 Robainas del Pino,⁽⁹⁾ publica una carta al editor en la cual hace una serie de reflexiones sobre la TB drogoresistente en Cuba. El autor reflexiona sobre el comportamiento de la enfermedad a nivel mundial y en el contexto de la investigación. Señala que la resistencia antimicrobiana en pacientes con TB solo complica aún más los índices de curación de la enfermedad; en el momento de realizar la investigación no sobrepasaban el 70 % de manera general a nivel mundial, a pesar de contar con métodos diagnósticos efectivos y esquemas terapéuticos adecuados.

El autor señala los principales fármacos a los que se identificó drogoresistencia en Cuba. Describe que la resistencia a la rifampicina es considerada como una resistencia muy diferente a la de otras drogas antituberculosas. Se describe que los pacientes que hacen resistencia a la rifampicina tienen un 80 % más de riesgo de multiresistencia a drogas y un muy bajo porcentaje de curación de la enfermedad.⁽⁹⁾

Posteriormente, en el año 2021, un grupo de investigadores liderados por Santos Lázaro, publicaron su estudio que tuvo como objetivo: "Determinar la estructura genética de las cepas drogorresistente de *Mycobacterium tuberculosis* que circularon en todo el Perú durante los años 2011-2015 a través de haplotipos obtenidos de un ensayo con sondas en línea". La investigación, de tipo descriptivo, consistió en analizar 6589 muestras. Los autores "crearon haplotipos resistentes mediante la concatenación de 21 sitios polimórficos de los genes evaluados por el ensayo con sondas en línea." También se realizó "el análisis de asociación con fenotipos obtenidos por el método de proporciones agar 7H10."

Como principales resultados de este estudio exponen distintas combinaciones de haplotipos diferentes para la drogorresistencia a isoniacida y rifampicina. También fueron identificados otras combinaciones de haplotipos que orientan hacia mutaciones que favorecen la multidrogorresistencia.⁽¹⁰⁾

En el año 2021 Armanini,⁽¹¹⁾ publica el estudio realizado como requisito de titulación de grado en el cual tiene como objetivo "determinar los factores de riesgo existentes para la aparición de la drogorresistencia en pacientes con tuberculosis." Para esto el autor realizó una revisión bibliográfica que incluyó una serie de documentos actualizados en su momento.

El principal resultado de su estudio fue la identificación de los principales factores de riesgo de drogorresistencia; dentro de los cuales señala el uso previo de drogas antituberculosas, relacionados con infección previa y reinfección actual y los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA. Concluye el autor que, ante el aumento exponencial de la drogorresistencia en pacientes con TB pulmonar activa, debe de intensificarse los factores de riesgo que pueden orientar hacia la presencia posterior de drogorresistencia.⁽¹¹⁾

Otro estudio que aborda este tema es el realizado por *Rodríguez Velázquez* y otros,⁽¹²⁾ que realizaron una investigación en Cuba orientada a determinar la orientación geoespacial de la tuberculosis en la capital cubana. Si bien es cierto que el objetivo general de esta investigación se aleja del problema de investigación planteado; es necesario reconocer que hace algunas afirmaciones que son importantes para nuestro estudio.

En esta investigación los autores realizan un mapeo de la incidencia de la enfermedad en el contexto donde desarrollaron la investigación. Si embargo, identifican una serie de factores y características sociodemográficas que pudieran estar relacionadas con la drogorresistencia, pudiendo considerarse incluso como factores que aumentan el riesgo de resistencia antimicrobiana.⁽¹²⁾

Un año después, en el 2022;⁽¹³⁾ *Palmero* y otros exponen las características farmacológicas de los fármacos que se deben utilizar en caso de pacientes con drogorresistencia. Los autores se basan en documentos expuestos por la OMS donde se

describen los distintos grupos farmacológicos que sustituyen a las drogas antituberculosas a las cuales el paciente hace resistencia.

La importancia de esta investigación está dada porque expone principios importantes para la utilización de estos fármacos que pudieran llamarse sustitutos. De esta forma se comenzaba el camino de la sustitución de fármacos como alternativa terapéutica, pudiendo llegar a utilizarse la vía oral únicamente.⁽¹³⁾

En ese mismo año 2022, los mismos autores,⁽¹⁴⁾ publican un estudio que tuvo como objetivo describir los aspectos actualizados del tratamiento de la TB drogoresistente tanto en niños como en adultos. Los autores realizaron una revisión bibliográfica orientada a actualizar conceptos, definiciones, clasificación farmacológica, aspectos diagnósticos básicos, los aspectos farmacológicos y las nuevas drogas a utilizar en el tratamiento de la tuberculosis drogoresistente; también se aborda el esquema terapéutico actualmente propuestos para tratarla.⁽¹⁴⁾

Estos estudios muestran la importancia que se le ha concebido a la drogorresistencia en pacientes con TB pulmonar. Las investigaciones no solo han abordado elementos relacionados con las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad; sino que se han extendido los medios diagnósticos y grupos farmacológicos que pueden utilizarse para controlar y erradicar la enfermedad y de esa forma disminuir el riesgo de complicaciones y la morbimortalidad.

La TB pulmonar es una enfermedad infecciosa, de carácter sistémico, cuya morbimortalidad ha ido creciendo en los últimos años. Si bien es cierto que durante el periodo 2012-2015 se identificó un descenso considerable de la tasa de incidencia de la enfermedad; a partir de ese año las cifras han ido aumentando hasta 38,26 casos por cada 100 000 habitantes en el año 2020.

Es preocupante el aumento sostenido de los casos, sin embargo, hay otros factores que preocupan más aún; solamente alrededor del 80 u 85 % de los casos diagnosticados reciben el esquema de tratamiento definido para la enfermedad, y en ellos la tasa de curación es ligeramente inferior al 75 %; este dato significa que uno de cada 4 pacientes que se someten a tratamiento queda como un caso de infección latente, pudiendo contagiar a muchas personas más.

Si bien es cierto que existen distintas causas que pueden generar el fallo terapéutico; las dos de mayor incidencia son el abandono del tratamiento por parte del paciente y la drogo resistencia de las cepas infectantes. En el primer caso la vigilancia y seguimiento epidemiológico resulta vital para identificar y actuar con estos casos.

En el segundo caso, es importante identificar el fármaco al cual se le está haciendo resistencia; a partir de ello definir el reemplazo terapéutico a utilizar, es decir, aplicar otros fármacos que garanticen la efectividad para el control de la TB pulmonar; solo de

esta forma se podrá estar realizando un verdadero control de la situación epidemiológica en torno a la enfermedad.

La drogorresistencia es un problema emergente que están enfrentando los profesionales de la enfermedad para hacer frente a las enfermedades infecciosas. Los antibióticos utilizados anteriormente en el tratamiento de otros procesos infecciosos ya casi no se usan.

En el caso de la TB pulmonar se describe aumento de la incidencia de drogo resistencia a cualquiera de los 5 antibióticos incluidos en el esquema; incluso, en no pocas oportunidades, la resistencia no es a un solo antimicrobiano, sino a varios de ellos. La drogo resistencia afecta la curación de la enfermedad, aumenta la morbimortalidad y propicia el contagio con otros pacientes sanos.

Es por eso que, teniendo en cuenta la afectación sistémica que genera la TB pulmonar, las tasas creciente de incidencia y permanencia de la enfermedad en el Ecuador y el fenómeno que se ha ido presentando de pacientes con respuesta inadecuada al esquema terapéutico por problemas de drogo resistencia; se decide realizar esta investigación con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre el manejo de pacientes con diagnóstico de TB pulmonar drogo resistente.

La justificación para la realización de la investigación que se propone se basa en los elementos conocidos de la TB pulmonar; el aumento repentino de casos en Ecuador, de la drogorresistencia y la necesidad de identificar nuevos recursos terapéuticos para enfrentar a pacientes sin respuesta a los fármacos tradicionales.

Desde el punto de vista teórico el estudio se justifica ya que permitirá al equipo de investigación obtener información actualizada sobre los elementos fundamentales de la TB pulmonar; además de sus características clínicas, diagnósticas y terapéuticas, sobre los fármacos a utilizar en caso de presentarse drogo resistencia única o múltiples a las drogas del esquema de tratamiento convencional. Adicionalmente permitirá diseñar un esquema secuencial de fármacos y grupos farmacológicos a utilizar en pacientes con diagnóstico confirmado de TB pulmonar y drogo resistencia.

Desde el punto de vista práctico el estudio posibilitará implementar conocimientos relacionados con la metodología de la investigación aplicado a las ciencias de la salud. Accediendo a la búsqueda de la información relacionada con las variables de investigación para dar cumplimiento a los objetivos definidos. Se utilizarán recursos de búsqueda de información actualizada como son el uso de descriptores de salud y de operadores booleanos.

Metodológicamente el estudio se justifica en el cumplimiento de los elementos básicos del método científico; a partir de un problema de investigación identificado se definieron los objetivos; se realiza una búsqueda de información; se identificaron los

elementos metodológicos; y se obtuvieron resultados que fueron analizados y discutidos para poder llegar a formular conclusiones y recomendaciones que dan respuesta parcial o total al problema de investigación identificado.

Desde el punto de vista social la justificación incluye a beneficiarios directos e indirectos. Dentro de los beneficiarios directos de este estudio se encuentran los propios pacientes con TB pulmonar y droga resistencia que podrán acceder al conocimiento sobre nuevas formas terapéuticas en su caso; también se incluyen los profesionales de la salud que podrán contar con un documento referencial sobre este problema de investigación; esto establecerá los elementos terapéuticos que pueden utilizarse en el esquema de tratamiento de pacientes con TB pulmonar y resistencia antimicrobiana. Dentro de los beneficiarios indirectos se encuentran los directivos de salud. Ellos contarán con un documento de elevado nivel científico que pudiera ser utilizado para establecer planes de acción en cuanto a los elementos básicos de la enfermedad se refiere.

El objetivo general del estudio fue realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre el manejo de pacientes con diagnóstico de TB pulmonar droga resistente; los objetivos específicos de la investigación fueron:

- Describir las características clínicas y diagnósticas de la TB pulmonar.
- Describir los esquemas terapéuticos que se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento de la TB pulmonar.
- Diseñar un esquema secuencial de fármacos y grupos farmacológicos a utilizar en pacientes con diagnóstico confirmado de TB pulmonar y drogoresistencia.

2. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1. Metodología

2.1.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó estudio de tipo básico, con diseño no experimental y descriptivo, con secuencia transversal, documental y retrospectivo. El estudio consistió en realizar una revisión bibliográfica con la finalidad de actualizar los conocimientos que se relacionen con el manejo de pacientes con diagnóstico de TB pulmonar y que experimenten resistencia a uno o varios fármacos del esquema terapéutico habitual.

El alcance descriptivo del estudio estuvo basado en la descripción de las características clínicas y diagnósticas de la TB pulmonar y de los esquemas terapéuticos que se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento de la enfermedad. En base a estos resultados se pudo diseñar un esquema secuencial de fármacos y grupos farmacológicos a utilizar en pacientes con drogorresistencia a uno o varios fármacos. Cada uno de estos elementos estuvieron alineados con los objetivos específicos de la investigación. El enfoque de la investigación fue cualitativo, justificado por el tipo de estudio realizado.

Durante el desarrollo del estudio fue necesario utilizar distintos métodos de investigación pertenecientes al nivel teórico; lo de mayor utilidad fueron el histórico lógico, el analítico sintético y el inductivo deductivo. La implementación de estos métodos fue necesaria para aportar orden y claridad a la hora de realizar el análisis de la información recopilada; las principales ventajas de la aplicación de cada método se exponen a continuación:

- **Histórico lógico:** su aplicación permitió interpretar de manera cronológica la información recopilada que estuvo centrada en el recorrido histórico de los elementos fundamentales de la enfermedad; dentro de los que se encuentran las características clínicas, diagnósticas y los esquemas terapéuticos utilizados hasta el momento de realizar la investigación.
- **Inductivo deductivo:** este método aportó al análisis de los elementos inductivos relacionados con el mecanismo fisiopatológico de la tuberculosis pulmonar; a partir de su estudio se pudo deducir las manifestaciones clínicas respiratorias y extrarrespiratorias de la enfermedad; así como sus dianas terapéuticas. También facilitó el análisis de los mecanismos farmacológicos que justifican la drogorresistencia y las alternativas terapéuticas a esta situación.
- **Analítico sintético:** fue utilizado para garantizar el estudio de manera individual de cada uno de los componentes del problema de investigación abordado como tema del estudio. El análisis integrador de los resultados parciales permitió llegar a los resultados finales del estudio y a partir de ellos se pudo formular conclusiones y recomendaciones generales

2.1.2 Universo y muestra

Para esta investigación el universo de estudio estuvo formado por los 89 documentos que se identificaron inicialmente que estaban relacionados con la TB pulmonar y la drogo resistencia como eje central. Dentro de estos documentos también se incluyeron los que abordaban otros elementos de la enfermedad como son sus manifestaciones clínicas y los estudios que permiten llegar a confirmar su diagnóstico.

Como tipos de documentos fueron incluidos los libros de textos, artículos publicados en revistas indexadas, monografías, guías terapéuticas, tesis de grado, protocolos de actuación, consensos de actuación y tesis de posgrado. También fueron tenidos en cuenta otros tipos de documentos que, a pesar de no estar disponibles en la web, si contenían información útil para el estudio. Estos documentos fueron discusiones de casos, resúmenes, análisis de la situación de salud, informes de trabajo y guías de programas de intervención. Todos los documentos utilizados, independientemente de que se encontraran disponibles o no en la web, fueron citados y referenciados según los lineamientos de la norma de referencia Vancouver.

Como herramientas avanzadas de búsqueda de información científica se utilizaron los operadores booleanos y los descriptores de salud, estos últimos basado en la base de datos actualizada del 2023. La utilización de los descriptores de salud en varios idiomas (inglés, español y portugués) fue fundamental para lograr la identificación inicial de un volumen importante de documentos relacionados con el tema de investigación.

Los operadores booleanos fueron de gran utilidad para garantizar el acceso a información relacionada con el problema de investigación; permitió optimizar la búsqueda de documentos y conjuntamente con los operadores permitieron realizar un acercamiento de los documentos identificados al tema de investigación. Fueron herramientas de búsqueda que facilitaron aumentar el volumen de documentos identificados y que a la vez estos se acercaran al tema de investigación planteado.

Para decidir los documentos que formarían parte de la muestra del estudio se utilizó un flujograma de identificación y selección de documentos (figura 1). Este incluyó una serie de requisitos considerados como criterios necesarios para poder formalizar la inclusión de un documento al estudio; además de los elementos mostrados en el flujograma también se tuvieron en cuenta los siguientes requisitos:

- Documentos con tiempo de publicación de 5 años y de 10 años para el caso de libros de textos académicos.
- Documentos con esquema metodológico acorde al tipo de investigación realizado.
- Documentos sin sesgos de investigación.

De forma general se determinó que la muestra de investigación estuviera compuesta por un total de 44 documentos, que fueron los que aportaron la información que permitió realizar la revisión bibliográfica.

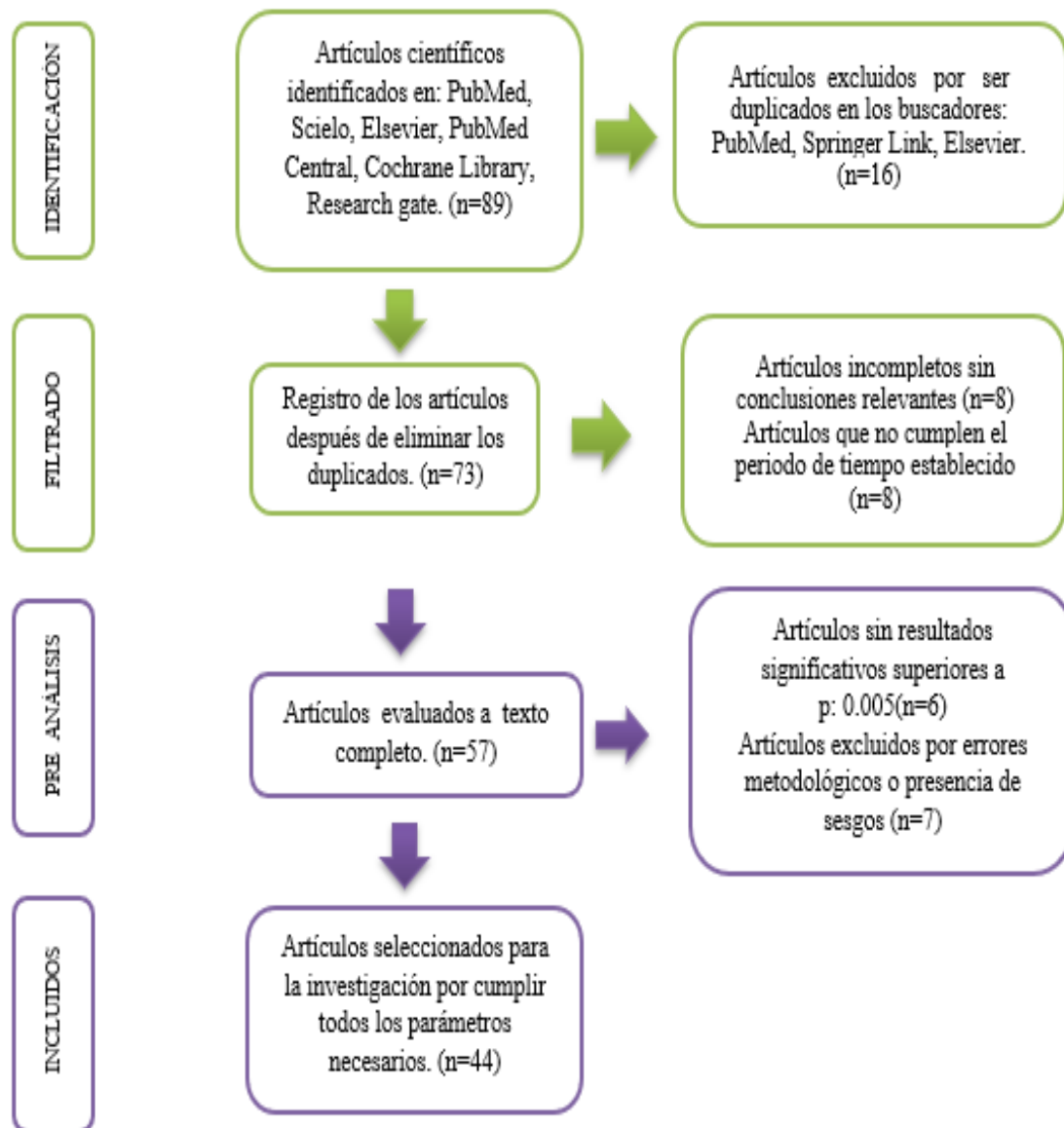


Figura 1. Flujograma de identificación y selección de documentos.

Fuente: elaboración propia

3.1.3 Técnicas de procesamiento de la información

Para poder llevar a cabo la investigación fue necesario utilizar como técnica de investigación la revisión documental. Esta técnica no solo condujo el estudio, sino que formó parte de la estructura metodológica de la investigación, permitiendo acceder a la información necesaria. Su utilización, conjuntamente con el uso de operadores booleanos y los descriptores de salud fueron vitales para poder llevar resultados de investigación.

La revisión bibliográfica tuvo como eje central la búsqueda de artículos científicos publicados en revistas indexadas en bases de datos regionales y de alto impacto. De esta forma se obtuvo información relevante contenida en bases como fueron *Latindex*, *Lilacs*, *Scielo*, *Medigraphic*, *Redalyc*, *Ice Web of Science*, *Medline*, *Scopus* y *PubMed*. La utilización de artículos incluidos en estas bases de datos garantizó la calidad científica de los documentos revisados ya que todos fueron revisados por pares como parte del proceso editorial de cada revista científica consultada.

Los documentos que finalmente fueron incluidos como parte de la muestra de investigación fueron leídos detenidamente con la finalidad de identificar la calidad metodológica y de su información continente. La lectura de los mismos fue vital para extraer la información sensible que posibilitó cumplir los objetivos del estudio. Para organizar y homogenizar el volumen de información a la que se tuvo acceso, fue necesario utilizar una base de datos creada en el programa Microsoft Excel.

El análisis de la información permitió llegar a resultados de investigación; estos fueron discutidos y facilitaron la formulación de conclusiones; a partir de ellas se emitieron recomendaciones para solucionar el problema de investigación que condujo el estudio. El respeto de los derechos de autor; la utilización de resultados con fines investigativos; y la no inclusión de datos que permitieron identificar a personas que hayan participado en las investigaciones que formaron parte de la muestra del estudio; fueron los principales elementos éticos tenidos en cuenta a la hora de realizar la revisión bibliográfica.

3. CAPÍTULO III. DESARROLLO

Para abordar el tema de la drogoresistencia en pacientes con TB pulmonar es necesario abordar una serie de elementos como son las características clínicas y diagnósticas de la enfermedad; el esquema terapéutico básico o estándar y la secuencia de fármacos a utilizar frente a casos de drogoresistencia.

Estos tres elementos, pueden ser considerados como objetivos específicos que complementan el estudio de la actualización del manejo de la tuberculosis drogo resistente señalado como objetivo general del estudio. La relación entre cada uno de los objetivos específicos permite dar respuesta al objetivo general de la investigación; elementos que se muestran en la figura 2.

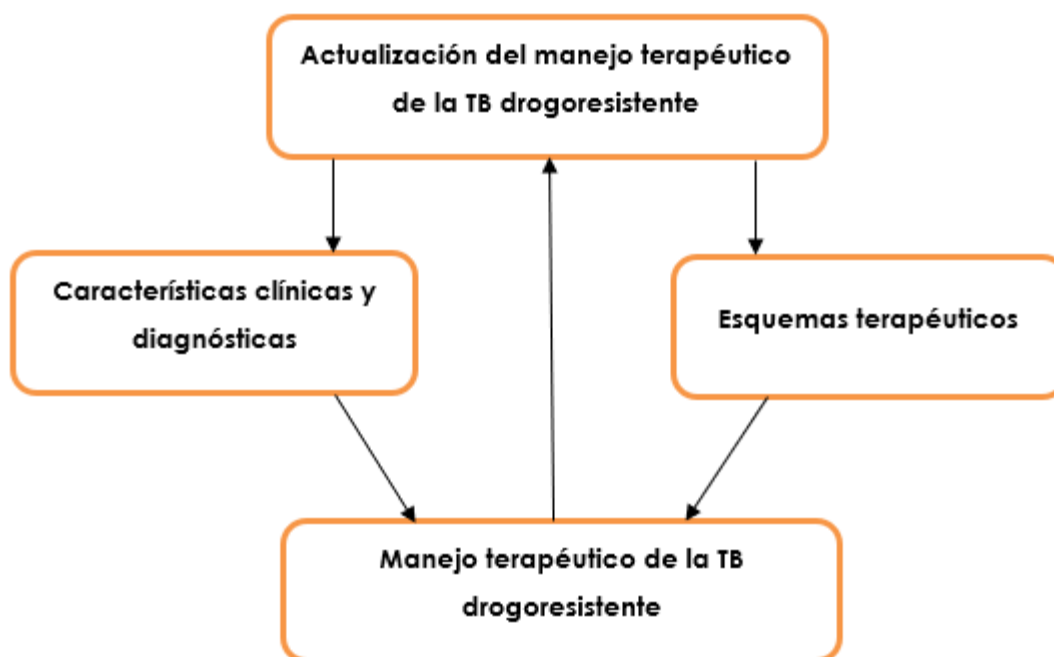


Figura 2. Relación entre objetivo general y específicos del estudio

Fuente: elaboración propia

Características clínicas y diagnósticas de la TB pulmonar.

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica y sistémica cuyo agente causal es el complejo *Mycobacterium tuberculosis*; dentro de esta familia se pueden identificar distintos tipos de *mycobacterium* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* y *M. caprae*). Cada uno de ellos tiene distintos tipos de virulencia; esta situación condiciona su agresividad para con el paciente; también expresan la fuerza o capacidad de contagio a pacientes sanos que se comportaban como contactos directos o indirectos.⁽⁵⁾

La transmisión de la enfermedad se produce de forma directa entre un paciente sano y un enfermo; el vehículo de transmisión de la enfermedad lo constituyen las microgotas de salivas y el contacto con fluidos y secreciones de pacientes enfermos; siendo esta última la vía menos frecuente. Por lo tanto, para tener un contagio de la enfermedad es necesario el contacto entre un paciente sano y un paciente enfermo.^(5,6,15)

Se describen factores que, como el hacinamiento, la inmunosupresión y los antecedentes personales de TB previamente, constituyen elementos de sospecha o factores de riesgo para la transmisión y contagio de la enfermedad; de ahí la importancia de identificación y modificación posterior.^(5,7,16)

La tuberculosis se propaga por el aire; la principal fuente de infección son las personas de tuberculosis pulmonar que tosen, estornudan o expectoran; y que diseminan en el aire gotitas infectantes que contienen los bacilos. En un año una persona con Tuberculosis activa puede contagiar entre unas 10 a 15 personas, especialmente a los adultos jóvenes y personas con factores de riesgo.^(7,8,16,17)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas y dependen de varios factores. La forma más común de afectación es la pulmonar; sin embargo, también puede afectar cualquier otro órgano o tejido, con destaque para el sistema nervioso y osteomioarticular; aunque de forma general, el carácter sistémico, se centra en afectar cualquier órgano de la economía humana.^(6,8,18-20)

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la tuberculosis pulmonar y su frecuencia de presentación aproximada.^(6,8,18-20)

Manifestación	Frecuencia (%)
Anorexia	88
Fiebre	88
Pérdida de peso	85
Astenia	78
Sudoración nocturna	62
Tos	59
Disnea	35
Dolor Abdominal	13
Cefalea	17
Hemoptisis	11
Náuseas	9

Fuente: elaboración propia



Figura 3. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar
Fuente: elaboración propia

El diagnóstico de la enfermedad es uno de los elementos en el que más se ha avanzado. Además de las técnicas tradicionales de baciloscopia, esputos, etc. hoy se introducen técnicas de detección de anticuerpos y otros recursos que posibilitan un mayor alcance en el diagnóstico de la enfermedad; con la finalidad de diagnosticar precozmente a todos los enfermos para minimizar las cadenas epidemiológicas de transmisión de la enfermedad. También se aplican estudios genéticos que permiten definir distintas mutaciones que aumentan el riesgo de afectación y de drogoresistencia.^(6,7,21-24)

Los principales elementos que justifican el diagnóstico de la TB pulmonar se muestran en la figura 4.

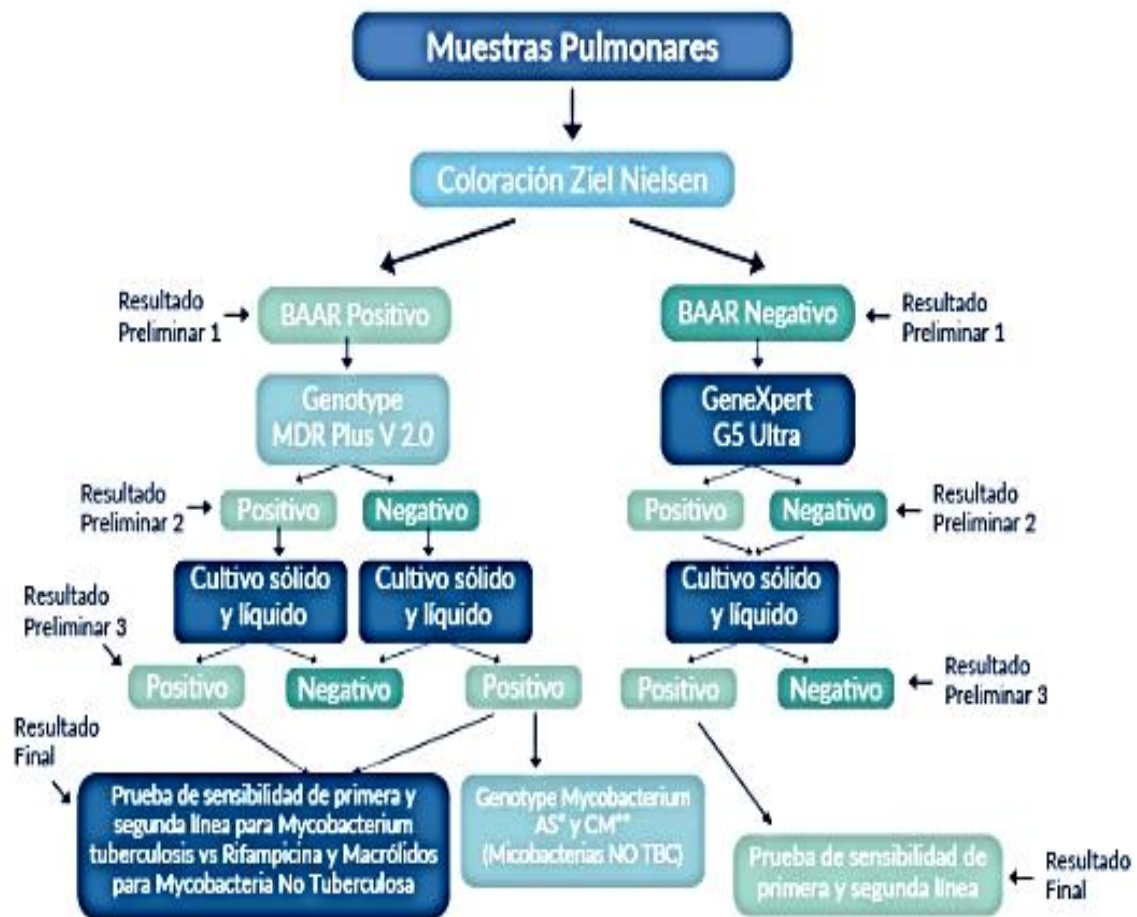


Figura 4. Elementos diagnósticos de la TB pulmonar
Fuente: elaboración propia

Esquemas terapéuticos de la TB pulmonar

Una vez realizado el diagnóstico es fundamental identificar no solo a las personas enfermas, sino también a sus contactos directos e indirectos con la finalidad de comenzar el seguimiento epidemiológico de los mismos. Cada grupo de pacientes, enfermos o contactos, tiene un esquema terapéutico definido que debe ser cumplido cabalmente para garantizar la curación de la enfermedad. Los antibióticos constituyen los fármacos incorporados en cada uno de los esquemas terapéuticos, rifampicina, isoniacida, pirazinamida, etambutol y estreptomycinina constituyen las drogas que se utilizan en pacientes con esta enfermedad y sus contactos.^(7,8) La tabla 2 muestra las drogas de primera línea a utilizar en el tratamiento de la TB.

Tabla 2. Esquema terapéutico de la TB pulmonar.

Fármaco	Dosis diaria	Dosis semanal
Isoniacida	5 a 10 mg/kg hasta 300 mg	15 mg/kg
Rifampicina	10 mg/kg hasta 600 mg	10 mg/kg
Estreptomycinina	15 a 20 mg/kg hasta 1 gramo	25 a 30 mg/kg
Pirazinamida	15 a 20 mg/kg hasta 2 gramos	50 a 70 mg/kg
Etambutol	15 a 25 mg/kg	50 mg/kg

Fuente: elaboración propia

Desde el descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch, hace más de 130 años, se han venido realizando acciones, que, hasta este momento, no han logrado controlar la enfermedad y mucho menos erradicarla. La TB continúa siendo considerada como uno de los principales problemas de salud mundial. La enfermedad constituye una amenaza para la salud y ocupa un papel privilegiado en la morbilidad de cualquier país.^(5,7,18)

En los últimos años se ha identificado un aumento de la incidencia de la enfermedad. Además de elementos relacionados con los factores de riesgo de la enfermedad, es importante señalar el aumento de caso con drogoresistencia. En la actualidad se describen pacientes resistentes a uno o varios fármacos de los que forman parte del esquema terapéutico tradicional de la enfermedad. Esta situación complica negativamente para el control de la enfermedad y la disminución del riesgo de complicaciones y de la morbilidad. Por lo tanto, es necesario enfrentar la enfermedad con nuevos recursos terapéuticos; sobre todo, en el caso de los pacientes con droga resistencia confirmada, solo de esa forma se podrá avanzar hacia la erradicación de la TB pulmonar.^(5,7,25-28)

La figura 5 muestra representación de drogas utilizadas en el tratamiento de la TB pulmonar según su evolución.⁽²⁸⁻³⁰⁾

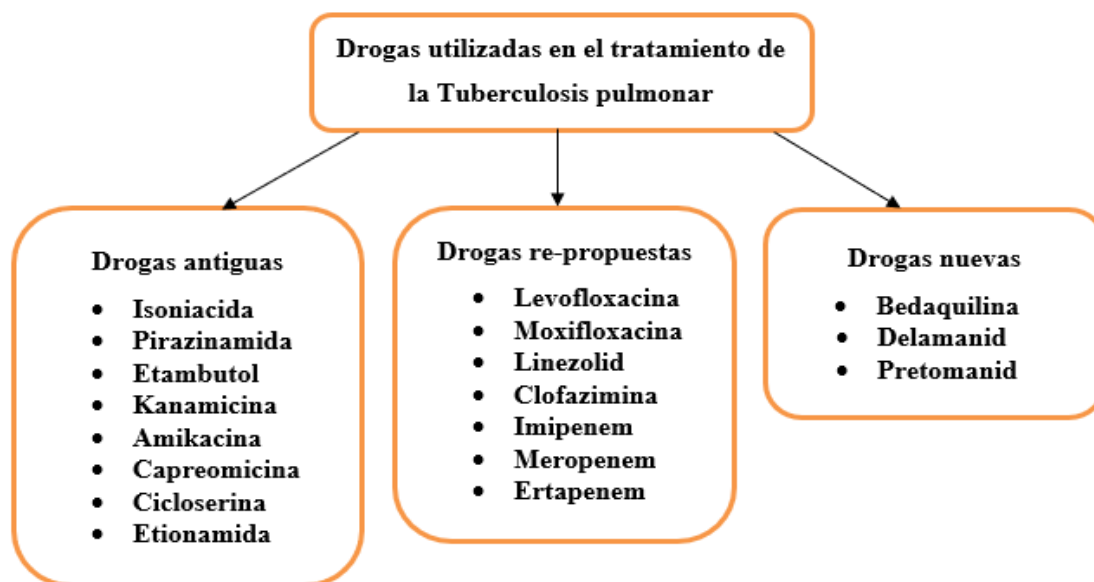


Figura 5. Representación de drogas utilizadas en el tratamiento de la TB pulmonar según su evolución

Fuente: elaboración propia

Esquema secuencial de fármacos y grupos farmacológicos a utilizar en pacientes con diagnóstico confirmado de TB pulmonar y drogo resistencia.

La drogorresistencia es conceptualizada como el estado en el que no existe una curación de la enfermedad; es decir, prevalece la enfermedad con su germen causal, a pesar de haber sido prescritos los fármacos que forman parte de su esquema terapéutico; el término se utiliza sobre todo para referirse a pacientes con procesos infecciosos que no mejoran su estado de salud a pesar de tener medicación prescrita de forma adecuada. Dentro de ellos, la TB pulmonar ocupa un papel privilegiado.^(3,23,27)

La drogorresistencia a la TB se confirma cuando el paciente presenta una evolución no favorable o no se alcanza la respuesta esperada, contando con adecuada adherencia farmacológica. Para poder plantear que existe resistencia a una o varias drogas es necesario esperar dos meses desde el comienzo de su utilización.^(3,29,30)

Esta situación, además de no mejorar el estado de salud general del paciente, aumenta el riesgo de aparición de complicaciones de la enfermedad y muerte del paciente. Adicionalmente, en caso de contagio a otras persona, también aumenta el riesgo de resistencia antimicrobiana en los futuros pacientes.^(3,29-32)

Dentro del concepto de drogo resistencia se establecen diferencias entre la monorresistencia (grupo A) y la polirresistencia (grupo B). La OMS define la

monorresistencia en pacientes con TB pulmonar como “la resistencia de *M. tuberculosis* a uno de los cinco antibióticos de primera línea; mientras que polirresistencia se refiere a resistencia a dos o más antibióticos de primera línea”.^(30,33)

Por su parte, el término multirresistencia, se utiliza para referirse a pacientes con resistencia a la rifampicina e isoniazida (grupo C).^(30,33,34) Constituye una forma de polirresistencia, pero al estar incluida la resistencia a la rifampicina aumenta la gravedad de la situación ya que se considera este fármaco como vital para la curación del paciente.^(6,7,33,35,36) La tabla 3 muestra los distintos grupos de pacientes con drogorresistencia a la TB y la correlación de drogas a utilizar.

Tabla 3. Grupos de pacientes con TB pulmonar drogoresistente y posibles opciones terapéuticas.^(36,37)

Grupo	Características	Opciones terapéuticas
A	Incluir los tres fármacos siempre y cuando no exista resistencia o toxicidad	Levofloxacina o moxifloxacina Bedaquilina Linezolid
B	Incluir uno o ambos fármacos siempre y cuando no exista resistencia o toxicidad	Clofazimina Cicloserina o terizidona
C	Agregar para completar el régimen si algún fármaco de los grupos A o B no pueden administrarse	Etambutol Amikacina Imipenem Delamanid Pirazinamida Etionamida

Fuente: elaboración propia

La resistencia a drogas en pacientes con TB pulmonar está condicionada directamente por las alteraciones que se presentan en la secuencia de nucleótidos en genes que codifican blancos de antibióticos;^(29,30,38-40) en estos pacientes, hasta el momento, no se han identificado mecanismos que evidencien nuevas adquisiciones de genes; estas constituye su principal diferencia con otras enfermedades infecciosas; en el caso de la TB pulmonar las alteraciones se basan en mutaciones genéticas.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

A partir de los conocimientos adquiridos sobre los mecanismos de resistencia del mycobacterium y sus principales mecanismos fisiopatológicos; se han identificado una serie de fármacos que pueden ser utilizados en pacientes con TB pulmonar y drogorresistencia.^(36,37,41-44) La tabla 4 muestra los principales fármacos con las dosis a utilizar tanto en pacientes adultos como niños.

Tabla 4. Principales fármacos y dosis a utilizar en pacientes adultos y niños con TB drogorresistente.

Fármaco (Presentación)	Dosis adultos	Dosis pediátrica
Amikacina (ampollas de 500mg)	IM =EV, 1000mg /d (15mg /kg /d). Trisemanal luego de la conversión del cultivo	IM = EV 15-20mg /kg /d hasta 1000 mg
Bedaquilina (Comprimidos entre 100mg y 20mg). Administrar con alimentos. Duración total del tratamiento: 6 meses	400 mg /d por 2 semanas, luego, 200mg trisemanal.	Peso corporal menor a 16kg: 6mg/kg/d por 2 semanas, luego 3-4mg/kg/d 16-30kg: 200mg /d por 2 semanas, luego 100mg trisemanal mayor a 30kg de peso, igual dosis que adultos
Cicloserina y terizidona (cápsulas de 250 mg y micro cápsulas 125 mg)	250 mg c /8hrs (dosis total: 15mg /kg /d)	Mayor a 30kg: 15-20 mg/kg/d en 3 tomas, hasta 750 mg
Clofazimina (cápsulas gel 50 y 100 mg)	100 mg/d	2-5 mg/kg/d hasta 100 mg/d
Delamanid (comprimidos 50 mg)	Mayor a 50 kg: 100 mg c/12h 30-50 kg: 50 mg c/12h Administrar con alimentos	Peso corporal menor 20 kg: 3-4 mg/kg/d Peso corporal 20-34kg: 50 mg en 2 tomas Peso mayor a 34 kg: igual dosis que en adultos. Administrar con alimentos
Ertapenem (frasco ampolla 1000 mg)	IM: 1000 mg/d	Datos ilimitados en TB pediátrica
Estreptomicina (frasco ampolla de 1000 mg)	IM = EV, 1000 mg/d (15 mg /kg /d). Trisemanal luego de la conversión del cultivo	IM = EV 15-20 mg /kg /d hasta 1000 mg
Etambutol (comprimidos 400 mg)	25mg/kg/d	15-25 mg/kg/d

Etionamida/ Protionamida	250 mg c/8h (15 mg/kg/d)	15-20 mg/kg/d hasta 1000 mg
Imipenem-Cilastatina (frasco ampolla de 100 mg)	EV: 500 mg c/6hr junto con Clavulanato 125 mg c/8 h	No se indica en menores de 15 años
Levofloxacin (comprimidos 250,500,750 mg, frasco ampolla de 500 mg, comprimidos 100mg)	750-1000 mg/d	15-20mg/kg/d hasta 100mg/d
Linezolid (comprimidos de 600mg, inyectable 600 mg)	600 mg/d, algunos estudios disminuyen a 300 mg/d por reacciones adversas.	Menor a 15kg: 15mg/kg/d Mayor a 15kg: 10-12 mg/kg/d hasta 600 mg/d
Meropenem (frasco ampolla de 1000 mg)	1000 mg/8h junto con Clavulanato 125mg/8h	20-40 mg/kg/d cada 8hr (junto con Clavulanato 15 mg/kg/d) hasta 3000 mg
Moxifloxacin (comprimidos entre 400-100 mg)	400mg/d alta dosis: 800mg/d (menor a 55kg: 15mg/k/d)	10-15 mg/kg: una vez al día
PAS ácido para- amino salicílico (sobres 4g, granulados, comprimidos, 0.5g)	8-12 g/d: dividido de 2-3 tomas	200-300 mg/kg/d de 1-3 tomas según tolerancia hasta 12g
Pirazinamida (comprimidos 250, 400, 500 mg, comprimidos dispersables 150mg)	25 mg/kg/d	30-40 mg/kg/d hasta 2000 mg
Pretomanid (comprimidos 200mg) Aprobado solo para esquemas BPal	VO: 200 mg/d	No se utiliza en niños

CONCLUSIONES

Después de realizar el análisis de los resultados se llega formular las siguientes conclusiones:

- Se describieron las características clínicas y diagnósticas de la TB pulmonar, con énfasis en los elementos que permiten el diagnóstico de la enfermedad.
- Se describieron los esquemas terapéuticos que se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento de la TB pulmonar. Se señalan las drogas habituales, repropuestas y drogas nuevas.
- Se describen los principales grupos farmacológicos a utilizar en casos de pacientes con drogorresistencia, se describen igualmente las dosis a utilizar en adultos y niños

RECOMENDACIONES

- Mantener la actualización permanente en relación al manejo diagnóstico y terapéutico de la TB pulmonar.
- Consolidar el programa nacional de TB, basado en elementos de prevención de la enfermedad y en lograr un 100 % de incorporación al régimen terapéutico a todos los casos confirmados.
- Actualizar el esquema terapéutico de la TB incluyendo recursos terapéuticos para ser aplicados en pacientes con drogo resistencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Chavarri GS, Hernández CS, Millán NM, Agustí MLM, Martín SM, Miranda APJ, & de Enfermedades Infecciosas, GDP. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas, 2020. Atención Primaria [Internet]. 2020 [citado 2023 May 14];52:70-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021265672030278X>
- 2.- Losa JE. Enfermedades infecciosas emergentes: una realidad asistencial. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2021 [citado 2023 Mayo 16];44(2):147-51. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272021000200001&lng=es
- 3.- González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce FM. Resistance to antibacterial agents: A serious problem. Acta méd. Peru [Internet]. 2019 [citado 2023 Mayo 17];36(2):145-151. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200011&lng=es
- 4.- Chacón-Jiménez L, Rojas-Jiménez K. Resistencia a desinfectantes y su relación con la resistencia a los antibióticos. Acta méd. costarric [Internet]. 2020 [citado 2023 May 16];62(1):7-12. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022020000100007&lng=en
- 5.- Escobar N. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Chile en el escenario global 2018. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2019 [citado 2023 Mayo 18];35(1):63-70. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482019000100063&lng=es
- 6.- Amado Garzón SB, Moreno-Mercado S, Martínez-Vernaza S, Lasso Apráez JI, Lasserna Estrada AF. Tuberculosis extrapulmonar: un reto clínico vigente. Univ. Med. [Internet]. 2020 [citado 2023 May 16];61(4):66-79. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392020000400066&lng=en
- 7.- Deutsch-Feldman M, Pratt RH, Price SF, Tsang CA, Self JL. Tuberculosis—United States, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2021 [citado 2023 May 16];70(12), 409. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7012a1>
- 8.- Jacobs MG, Pinto Junior VL. Caracterização da tuberculose drogaresistente no Brasil, 2014. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 16];28(3):e2018294. Disponible en: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742019000300014>

- 9.- Robainas del Pino Ismael. Tuberculosis farmacorresistente en Cuba: ¿qué estamos haciendo?. Rev cubana med [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 18];59(2):e285. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000200001&lng=es
- 10.- Santos-Lazaro D, Puyen Zully M, Gavilan, Ronnie G. Estructura genética de cepas drogorresistentes de Mycobacterium tuberculosis en Perú basada en haplotipos obtenidos de un ensayo con sondas en línea. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 07];38(4):577-86. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.7834>
- 11.- Armanini DA. Tuberculosis drogorresistente: factores de riesgo para su aparición. Tesis de grado. Universidad Abierta Interamericana. 2021. Disponible en: <https://repositorio.uai.edu.ar/items/d04f8be0-094c-4c1b-8133-67454ee11ddd>
- 12.- Rodríguez Velázquez D, Germán Almeida AM, Pérez Chacón D, Ferrán Torres RM, González Ochoa E. Factors associated with the spatial distribution of tuberculosis in Havana, 2015. Rev Cub Sal Públ [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 07];48(2):e2307. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662022000200002&lng=es
- 13.- Palmero D, Lagrutta L, Aidar O, Bartoletti B, Cruz V, Gamberale A, et al . Aspectos farmacológicos prácticos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente en adultos y niños. Rev. soy. medicina respirar. [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 12];22(2):264-70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2022000200264&lng=es
- 14.- Palmero Domingo J, Lagrutta Laura, Inwentarz Sandra J, Vescovo M, Aidar Omar J, González Montaner Pablo J. Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. Revisión narrativa. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 16];82(1):117-29. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000100117&lng=es
- 15.- Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. Epidemiología, patogénesis, transmisión, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis multirresistente, ampliamente resistente e incurable. Lanceta Respir Med. 2017; S2213-2600: 30079-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6)
- 16.- Miotto P, Cabibbe AM, Borroni E, Degano M, Cirillo DM. Role of Disputed Mutations in the rpoB Gene in Interpretation of Automated Liquid MGIT Culture Results for Rifampin Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin

Microbiol. 2018;56(5):e01599-17. Disponible en:
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.01599-17>

17.- Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. American Journal of Transplantation [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 17]; 20(4):1196-206. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522222989>

18.- Moreira JSR, León DMA, Vera JDG, Rizzo BLC. La Tuberculosis y su vinculación con la pobreza. RECIAMUC. [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 11]; 2(2):284-99. Disponible en: <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/92>

19.- Arandjelovic I, Merker M, Richter E, Kohl TA, Savic B, Soldatovic I, et al. Longitudinal Outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis in a Hospital Setting, Serbia. Emerg Infect Dis. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 08];25(3):555-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2503.181220>

20.- Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe de la reunión de la consulta de expertos de la OMS sobre la definición de tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos, 27-29 de octubre de 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>

21.- Vigo A, Solari L, Santos D, Puyén ZM. Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosis de primera línea en Perú: una revisión sistemática de la literatura. Rev Peru Med Exp Salud Pública. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 10];36(4):636-45. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.364.4722v>

22.- Sentinel project. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2018, Fourth edition. Disponible en: <http://sentinel-project.org/2019/04/10/sentinel-field-guide>

23.- Solari L, Santos-Lazaro D, Puyen ZM. Mutations in Mycobacterium tuberculosis Isolates with Discordant Results for Drug-Susceptibility Testing in Peru. Int J Microbiol. [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 13];20(20):8253546. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/8253546>

24.- Al-Mutairi NM, Ahmad S, Mokaddas E, Eldeen HS, Joseph S. Occurrence of disputed rpoB mutations among Mycobacterium tuberculosis isolates phenotypically susceptible to rifampicin in a country with a low incidence of multidrug-resistant

tuberculosis. *BMC Infect Dis.* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 11];19(1):3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3638-z>

25.- Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Equipo de ensayo Nix-TB. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar altamente resistente a los fármacos. *N Inglés J Med.* [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 07];382(3):893-902. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>

26.- Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Grupo Colaborativo para el Metaanálisis de Datos de Pacientes Individuales en el tratamiento de la TB-MDR-2017. El tratamiento se correlaciona con los resultados exitosos en la tuberculosis pulmonar multirresistente: un metanálisis de datos de pacientes individuales. *Lanceta.* [Internet]. 2010 [citado 2023 Ago 07];392(3):821-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)

27.- Seddon JA, Wilkinson R, van Crevel R, et al. Lagunas de conocimiento y prioridades de investigación en meningitis tuberculosa. *Bienvenido Open Res.* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 11];4: 188. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15573.1>

28.- World Health Organization. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. 2018 [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 15]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260470>

29.- Lefort B, Pérez-Martínez D, Viveros D, Zenteno-Cuevas R. Diversidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* circulando en la jurisdicción V de Jalapa, Veracruz, México. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2021 [citado 2023 Mayo 16];38(5):639-46. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000500639&lng=es

30.- Peña C, Escobar N. Tuberculosis con resistencia a rifampicina en Chile. *Rev. chil. enferm. respir.* [Internet]. 2021 [citado 2023 Mayo 18];37(1):74-81. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482021000100074&lng=es

31.- Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017 [citado 2023 Jul 28];S2213- 2600: 30079-6. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(17\)30079-6/fulltext?wptouch_preview_theme=enabled](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(17)30079-6/fulltext?wptouch_preview_theme=enabled)

- 32.- Sentinel project. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2018, Fourth edition. Disponible en: <http://sentinel-project.org/2019/04/10/sentinel-field-guide/>
- 33.- Bengtsson-Palme J. The diversity of uncharacterized antibiotic resistance genes can be predicted from known gene variants-but not always. *Microbiome*. [Internet]. 2018[citado 2023 Jul 24];6(1):125. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0508-2>
- 34.- Arnold B, Sohail M, Wadsworth C, Corander J, Hanage WP, Sunyaev S, et al. Fine-Scale Haplotype Structure Reveals Strong Signatures of Positive Selection in a Recombining Bacterial Pathogen. *Mol Biol Evol*. [Internet]. 2020[citado 2023 Jul 29];37(2):417-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/molbev/msz225>
- 35.- Von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Epifanio Sanchez V, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 02];7(4):249-59. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30426-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30426-0/fulltext)
- 36.- Palmero Domingo J, Lagrutta L, Inwentarz Sandra J, Vescovo M, Aida Omar J, González Montaner Pablo J.. Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. Revisión narrativa. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 22];82(1):117-29. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000100117&lng=es
- 37.- Palmero D, Lagrutta L, Aida O, Bartoletti B, Cruz V, Gamberale Ana, et al. Aspectos farmacológicos prácticos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente en adultos y niños. *Rev. soy. medicina respirar*. [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 21];22(2):264-70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2022000200264&lng=es
- 38.- Bombá L, Walter K, Soranzo N. The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. *Genome Biol*. [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 20];18(1):77. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1212-4>
- 39.- Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J*. [Internet]. 2017 [citado

2023 Ago 12];50(6):1701354. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01354-2017>

40.- Munir A, Kumar N, Ramalingam SB, Tamilzhalagan S, Shanmugam SK, Palaniappan AN, et al. Identification and Characterization of Genetic Determinants of Isoniazid and Rifampicin Resistance in Mycobacterium tuberculosis in Southern India. *Sci Rep*. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 18];9(1):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46756-x>

41.- Pecho-Silva S, Navarro-Solsol AC. First case report in Latin America: Oral treatment of multidrug-resistant tuberculosis with delamanid and bedaquiline in combination with linezolid, moxifloxacin and clofazimine following a DRESS syndrome in a Peruvian patient. *Pulmonology* [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 21];27:77-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444311/>

42.- Mok J, Kang H, Koh W-J, et al. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/ XDR-TB in South Korea. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 14];54:1900811. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/54/5/1900811.short>

43.- Malik AA, Becerra MC, Lash TL, et al. Risk factors for adverse events in household contacts prescribed preventive treatment for drug-resistant tuberculosis exposure. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 17];72: 1709-15. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/72/10/1709/5817711>

44.- Osman M, Harausz EP, Garcia-Prats AJ, et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in MDR TB. treatment outcomes in global systematic review and patient meta-analysis of children with extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 12];25: 441-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390755/>