



Artículo de revisión/Review article/Artigo de revisão

Nuevas estrategias en el manejo de casos de infección por tuberculosis, tuberculosis multidrogo resistente y tuberculosis extremadamente resistente

New strategies in the management of cases of tuberculosis infection, multidrug-resistant tuberculosis and extremely drug-resistant tuberculosis

Novas estratégias no tratamento de casos de infecção por tuberculose, tuberculose multirresistente e tuberculose extremamente resistente

Emily Katherine Leiva Flores^{1a}Gabriel Sebastián Falcón Escalante^{1a}Alexandra Paola Aldana Sosa^{1a}Gerson Richard Geraldo Espetia Gutiérrez^{1a}Ana Lucero Mamani Huisa^{1a}Hans Mitchel Vizcarra Treviño^{1a}Hilary Jhoans Valdez Calcin^{1a}Michael Misael Soncco Quispe^{1a}<https://orcid.org/0000-0002-2591-0444><https://orcid.org/0009-0006-6628-7296><https://orcid.org/0009-0006-9099-3860><https://orcid.org/0009-0008-0325-9137><https://orcid.org/0009-0003-8090-6346><https://orcid.org/0009-0004-7426-0822><https://orcid.org/0009-0002-2638-6143><https://orcid.org/0009-0003-0145-5760>

Resumen

Los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de tuberculosis muestran una efectividad variable respecto a distintas variables, incluyendo la cepa de infección de *Mycobacterium tuberculosis* que se presente (XDR, MDR), la edad de los pacientes, su raza, el nivel de atención, las comorbilidades presentes, la administración de dosis subóptimas para evitar una dosis tóxica, el riesgo de reinfección, la adherencia al tratamiento, entre otros. Sin embargo, dejando las variables de lado y considerando solo los fármacos actuales, estos tienen un índice de efectividad baja, oscilando entre el 56% y el 69% para pacientes que inician tratamiento en una infección MDR-TB. Por lo que existe una necesidad de mejoría en los tratamientos, ya sea con el desarrollo de nuevos fármacos o el uso correcto y no empírico de los fármacos actualmente disponibles.

Palabras clave: tuberculosis, isoniazida, rifampicina, etambutol

¹Escuela de Medicina Humana. Universidad Católica de Santa María. Arequipa, Perú

^aEstudiante de Medicina Humana



Abstract

The drugs currently used in the treatment of tuberculosis show variable effectiveness with respect to different variables, including the strain of Mycobacterium tuberculosis infection that occurs (XDR, MDR), the age of the patients, their race, the level of care, the present comorbidities, the administration of suboptimal doses to avoid a toxic dose, the risk of reinfection, the adherence to treatment, among others. However, leaving the variables aside and focusing only on current drugs, these have a low effectiveness rate, ranging between 56% to 69% for patients starting treatment for an MDR-TB. Therefore, there is a need for improvement in treatments, either with the development of new drugs or the correct and non-empirical use of currently available drugs.

Keywords: tuberculosis, isoniazide, rifampicin, ethambutol

Resumo

Os medicamentos atualmente utilizados no tratamento da tuberculose apresentam eficácia variável em relação a diferentes variáveis, incluindo a cepa de infecção por Mycobacterium tuberculosis presente (XDR, MDR), a idade dos pacientes, sua raça, o nível de atendimento, as comorbidades presentes, a administração de doses subótimas para evitar uma dose tóxica, o risco de reinfeção, a adesão ao tratamento, entre outros. No entanto, deixando as variáveis de lado e focando apenas nos medicamentos atuais, estes têm um índice de eficácia baixo, oscilando entre 56% e 69% para pacientes que iniciam o tratamento de uma infecção por MDR-TB. Portanto, há uma necessidade de melhorar os tratamentos, seja com o desenvolvimento de novos medicamentos ou com o uso correto e não empírico dos medicamentos atualmente disponíveis.

Palavras-chave: tuberculose, isoniazida, rifampicina, etambutol

Introducción

Este artículo de revisión se centra en escoger artículos experimentales y de metaanálisis de tratamiento de tuberculosis, con un enfoque en las variables propias de los pacientes recibiendo el tratamiento y de la cepa del microorganismo que provocó su infección. Como objetivos principales se evaluó la frecuencia óptima de dosis al día de los medicamentos más usados en el tratamiento de TB, TB-MDR y TB-XDR.^{1,2} Asimismo, la cantidad de fármaco apropiado, así como las nuevas determinantes de pronóstico de éxito terapéutico y variables modificables y no modificables de los pacientes, además de sus manifestaciones de la enfermedad activa.³

Material y métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó de acuerdo con las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Diseño del estudio

Revisión sistemática de acuerdo con las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Criterios de selección

Se consideraron publicaciones científicas en relación con tuberculosis MDR (tuberculosis multirresistente) y XDR (tuberculosis extremadamente resistente), el tratamiento con isoniazida, rifampicina y etambutol. Se aplicaron restricciones de idiomas, seleccionando únicamente artículos redactados en inglés y español, que fueron publicados entre los años 2020 y 2025. Se limitó la búsqueda a artículos con libre acceso. Se excluyeron documentos como notas, libros y capítulos de libros; así como estudios realizados en el área de ingeniería, agricultura y ciencias biológicas.

Estrategia de búsqueda

Se utilizó la siguiente cadena de palabras clave para recuperar publicaciones de las bases de datos de Scopus y Web of Science: (“tuberculosis”) AND (“tratamiento”) AND (“isoniazida”) AND (“rifampicina”) AND (“etambutol”).

Selección de estudios

Como primera medida, los resultados de la búsqueda en las bases de datos fueron exportados al software Microsoft Excel considerando el nombre del autor, título del documento, año de publicación, DOI, resumen y palabras clave. Posteriormente se evaluó si los registros cumplían con los criterios de inclusión temática y se excluyeron a los duplicados.



Extracción y síntesis de resultados

Se incluyeron únicamente artículos relacionados al tratamiento de la tuberculosis MDR (tuberculosis multirresistente) y XDR (tuberculosis extremadamente resistente) y el tratamiento con isoniazida, rifampicina y etambutol. Por lo que, se consideraron revisiones de los posibles tratamientos para la tuberculosis que estén en proceso y su respectiva comparación con los tratamientos ya conocidos, analizando su efectividad.

Resultados

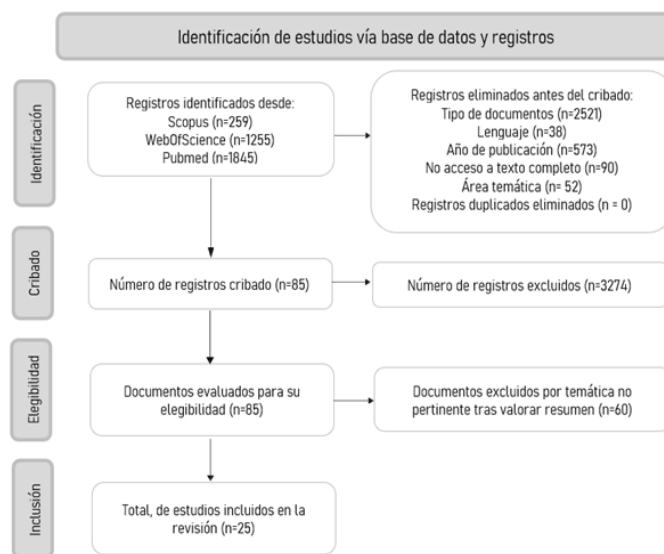
Criterios de revisión: estrategia de búsqueda

En la búsqueda de información primero se identificaron 3359 artículos en las bases de datos Scopus, Web of Science y PubMed. Fueron excluidos 2521 por el tipo de documento, 38 por su redacción en idiomas diferentes al español e inglés, 573 por el rango de año de publicación, 90 por no presentar acceso directo al artículo, 52 al desvincularse con el área temática. En total 3274 artículos fueron excluidos. Una vez evaluados los artículos completos, se eliminaron 60 por no ser relevantes para el tema de investigación y por no aportar la información requerida.

Por lo tanto, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se consideraron 26 artículos para su revisión (figura 1).

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática y meta-análisis



Después de la selección de 21 artículos, en la presente tabla se describen datos obtenidos de cada artículo considerado elegible para su inclusión en este estudio (tabla 1).

Tabla 1

Relación de la edad y el riesgo de caídas de los participantes

Título	Autores	Año	DOI	Resumen
Resultados del tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida (susceptibles a rifampicina) en Uzbekistán, 2017-2018	Sayfutdinov Z, Kumar A, Nabirova D, Gadoev J, Turaev L, Sultanov S, et al.	2021	10.3390/Ajerph18062965.	Un estudio en Uzbekistán evaluó un tratamiento de 9 meses para la tuberculosis resistente a isoniazida pero sensible a rifampicina, utilizando levofloxacin, rifampicina, etambutol y pirazinamida más un inyectable en los primeros 3 meses.
Actividad bactericida, seguridad y farmacocinética de linezolid durante catorce días en adultos con tuberculosis pulmonar sensible a fármacos	Diacon AH, De Jager VR, Dawson R, Narunsky K, Vanker N, Burger DA, et al.	2020	10.1128/AAC 02012-19.	Un estudio realizado en Sudáfrica probó diferentes estrategias de dosificación de linezolid en 114 pacientes con tuberculosis sin tratamiento previo. Las dosis más altas mostraron una mayor actividad bactericida, siendo 1200 mg una vez al día la más eficaz. La dosis de una vez al día fue tan efectiva como la de dos veces al día para la misma dosis total, mientras que 1200 mg tres veces por semana fue la menos efectiva. El estudio, registrado con el número NCT02279875, encontró una correlación positiva entre la exposición al fármaco y la actividad antimicobacteriana sin eventos adversos inesperados.



Uso de cambios en la puntuación z del peso para la edad para predecir la eficacia del tratamiento contra la tuberculosis infantil	Chiang SS, Park S, White EI, Friedman JF, Cruz AT, Del Castillo H, et al.	2020	10.1093/JPIDS/PIY138.	Un estudio realizado en Perú con niños tratados por tuberculosis fármaco sensible y multirresistente encontró que el aumento temprano de peso durante el tratamiento se asocia con resultados exitosos. El cambio de peso predijo los resultados del tratamiento con sensibilidad y especificidad moderadas, y los niños tratados con mayor éxito lograron recuperar el aumento de peso. Esto sugiere que monitorear el cambio de peso puede ser un predictor eficaz de los resultados del tratamiento de la tuberculosis infantil.
Evaluación de la eficacia del tratamiento antituberculoso mediante la detección de la expresión del ARN mensajero de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 85B en el esputo	Atahan E, Saribas S, Demirci M, Babalik A, Akkus S, Balıkcı A, et al.	2020	10.1016/j.jiph.2020.05.016.	Un estudio evaluó los niveles de ARNm de 85B en pacientes con tuberculosis pulmonar para evaluar el éxito del tratamiento. Se analizaron muestras de esputo de 30 pacientes los días 0, 15 y 30 mediante RT-9PGR. Para el día 30, se encontró ARNm de 85B en todas las cepas resistentes pero solo en una cepa susceptible, lo que indica que los niveles de ARNm de 85B podrían ser un marcador para monitorear la eficacia del tratamiento de la tuberculosis.
Un minero sin pulmón izquierdo: destrucción pulmonar extensa en un tratamiento eficaz y retrasado para la tuberculosis multirresistente	Katoto PD, Musole P, Maheshe G, Bamuleke B, Murhula A, Balungwe P, et al.	2020	10.1016/j.rmcr.2020.101234.	El informe del caso describe a un minero artesanal en la República Democrática del Congo que sufrió un daño pulmonar extenso debido al retraso en el tratamiento para la tuberculosis susceptible a la rifampicina. A pesar de la eficacia de la quimioterapia, el paciente falleció, lo que pone de relieve la necesidad de una intervención quirúrgica urgente en casos similares para evitar una insuficiencia respiratoria mortal. El informe enfatiza la importancia del diagnóstico oportuno de la tuberculosis multirresistente y la disponibilidad de cirugía torácica en los países con una alta carga.
Cambios en las células T CD27-CD38+IFN- γ +CD4+ estimuladas con antígeno específico de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> antes y después del tratamiento antituberculoso	Fang Y, Tang Y, Luo Q, Wang N, Tang L, Yang X, et al.	2020	10.1186/s40001-024-01713-x.	Un estudio investigó la expresión de CD27-CD38+ en células T IFN- γ +CD4+ como un nuevo indicador para la evaluación del tratamiento de la tuberculosis. En él participaron pacientes con tuberculosis recién diagnosticada, casos de tuberculosis latente y controles sanos. Después de 6 meses de tratamiento estándar contra la tuberculosis, los niveles de CD27-CD38+ disminuyeron significativamente y se correlacionaron con los marcadores de inflamación. Este marcador podría potencialmente reflejar cambios en la enfermedad y servir como un nuevo índice de evaluación terapéutica para el tratamiento de la tuberculosis.
Determinación de los factores de riesgo asociados al retraso en la conversión del esputo al final de la fase intensiva en pacientes con tuberculosis	Bhatti Z, Khan AH, Sulaiman SAS, Laghari M, Ali IABH	2021	10.26719/2021.27.8.755.	Un estudio retrospectivo realizado en Pulau Pinang analizó el retraso en la conversión del esputo en pacientes con PTB con baciloscopia positiva. Factores como la edad= 50 años, los trabajos manuales, el tabaquismo, la carga bacilar intensa, la recaída y la interrupción del tratamiento se relacionaron con el retraso en la conversión, que fue del 30,5% al final de la fase intensiva. Estos hallazgos resaltan la importancia de estos factores en la evaluación de los resultados del tratamiento de la tuberculosis.



Eficacia del tratamiento y resultados en pacientes con recaída y tuberculosis pulmonar multirresistente de nuevo diagnóstico	Butov D, Myasoedov V, Gumeniuk M, Gumeniuk G, Choporova O, Tkachenko A, et al.	2020	10.17392/1179-20.	Un estudio evaluó la eficacia del tratamiento en 240 pacientes con tuberculosis MDR, incluidos casos en recaída y casos recién diagnosticados. Los resultados mostraron que los pacientes recién diagnosticados tuvieron mejores resultados clínicos, tasas de curación más altas (58,7%) y menor fracaso del tratamiento (7,1%) en comparación con los casos con recaída (tasa de curación del 34,2%, fracaso del 18,4%). Esto sugiere que el tratamiento estándar es más eficaz en los casos de TB-MDR recién diagnosticados que en los casos que recaen.
Refinamiento de los regímenes de tratamiento de la tuberculosis MDR para una terapia ultracorta TB-TRUST y protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio	Weng T, Sun F, Li Y, Chen J, Chen X, Li R, et al.	2021	10.1186/s12879-021-05870-w.	El ensayo TB-TRUST compara el régimen más corto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con un régimen ultra corto refinado para la tuberculosis resistente a la rifampicina, guiado por DST y WOGS. El objetivo es optimizar el tratamiento de los pacientes susceptibles a la pirazinamida y minimizar la resistencia. El ensayo tiene como objetivo demostrar la no inferioridad con 354 participantes y se centra en el éxito del tratamiento sin recaídas, el tiempo de conversión del cultivo de esputo y eventos adversos.
Utilidad clínica de la secuenciación de próxima generación basada en objetivos para la tuberculosis resistente a los medicamentos	Mansoor H, Hirani N, Chavan V, Das M, Sharma J, Bharati M, et al.	2023	10.5588/1ijtld.22.0138.	Un estudio evaluó iNGS utilizando el kit Deeplex8S Myc-TB para diagnosticar DR-TB, comparándolo con ppST convencional y ensayos de sonda en línea. Los resultados mostraron que el 88,2% tenía TB-RR/MDR, el 58,5% pre-TB-XDR y el 9,2% TB-XDR. La iNGS demostró ser eficaz para tomar decisiones tempranas sobre el tratamiento de la TB-OR, incluso cuando los cultivos no eran viables, lo que respalda su uso en países con una alta carga de tuberculosis.
Distribución de patrones de resistencia a medicamentos comunes y raros en aislados clínicos de Mycobacterium tuberculosis revelados por los ensayos GenoType MTBDRplus y MTBDRsl	Khan Z, Zhu Y, Guan P, Peng J, Su B, Ma S, et al.	2023	10.21037/jtd-23-138	Un estudio realizado en Pakistán utilizó LPA para investigar la incidencia de IviTB y los patrones mutacionales, centrándose en los genes rpoB, katG e inhA. De 241 pacientes con esputo positivo, el 34,85% tenía tuberculosis MOR con mutaciones comunes rpoB S531L e inhA C15T relacionadas con la resistencia a RIF e INH. El estudio respalda el uso de los ensayos GenoType MTBDRplus y MTBDRs para la detección rápida de resistencia y el tratamiento de la tuberculosis.
Un tratamiento breve de 9 a 12 meses para pacientes con tuberculosis multirresistente aumenta el éxito del tratamiento en Kirguist	Zhdanova E, Goncharova O, Davtyan H, Alaverdyan S, Sargsyan A, Harries AD, et al.	2021	10.3855/jidc.13757.	Un estudio realizado en Kirguistán comparó los resultados del tratamiento de la tuberculosis MDR/RR entre regímenes cortos (de 9 a 12 meses) y regímenes estándar individualizados (de 20 a 24 meses). El tratamiento corto mostró mayor éxito (83%) y una conversión más rápida del cultivo de esputo. Factores como el género femenino, no estar sin hogar y un nuevo diagnóstico de tuberculosis se vincularon con mejores resultados. El estudio sugiere ampliar el régimen corto para todos los pacientes con TB-MDR.



Resultados del tratamiento de pacientes retratados con tuberculosis pulmonar resistente a isoniazida/ rifampicina	Zhang L, Han X, Ge Q, Shu W, Sun Y, Gao J, et al.	2024	10.1186/s12879-023-08909-2.	Un estudio realizado en China comparó los resultados del tratamiento para la TB-Hr y la TB-RR. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de curación entre los dos grupos, pero la TB-Hr tuvo una mayor tasa de fracaso y una menor negatividad en la baciloscopia de esputo a los 2 meses. El estudio concluye que el tratamiento de la TB-Hr retratada es un desafío y puede ser peor que la TB-RR, lo que enfatiza la necesidad de realizar más evaluaciones para guiar las pautas de tratamiento.
Prevalencia de tuberculosis multirresistente en Dalian, China: un estudio retrospectivo	Du L, Zhang Y, Lv X, Duan Y, Shi X, Ji H, et al.	2021	10.2147/IDR.52946 11.	Un estudio realizado en Dalian, China, evaluó las tasas de resistencia a los medicamentos de la tuberculosis MOR de 2012 a 2019. Encontró disminuciones significativas en los casos iniciales y adquiridos de tuberculosis MDR entre pacientes nuevos y tratados previamente. La tendencia a la baja sugiere un control eficaz de la prevalencia de la tuberculosis MOR mediante estrategias de detección, diagnóstico, tratamiento y control de la infección.
Isoniazida-N-acilhidrazonas como compuestos prometedores para el tratamiento antituberculoso	Sampiron EG, Calsavara LL, Baldin VP, Montaholi DC, Leme ALD, Namba DY, et al	2023	https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102363	Un estudio evaluó el potencial antituberculoso de 11 isoniazida-N-acilhidrazonas. Los compuestos (2), (8) y (9) mostraron CMI similares o inferiores a la isoniazida contra <i>M. tuberculosis</i> H37Rv y aislados clínicos, con baja citotoxicidad. También tuvieron efectos sinérgicos con otros medicamentos contra la tuberculosis. Estos compuestos son prometedores para el futuro diseño de fármacos antimicrobianos.
Resultados del tratamiento 24 meses después de iniciar regímenes de tratamiento cortos para la tuberculosis resistente a la rifampicina, totalmente orales, que contienen bedaquilina o inyectables, en Sudáfrica: un estudio de cohorte retrospectivo	Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J, et al.	2022	https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2 .	Un estudio sudafricano comparó un régimen breve totalmente oral que contiene bedaquilina con un régimen que contiene inyectables para la tuberculosis resistente a la rifampicina. El grupo de bedaquilina mostró un mayor éxito del tratamiento y una menor mortalidad durante el tratamiento, lo que respalda su uso en pacientes elegibles.
Características clínicas y resultados del tratamiento de la enfermedad pulmonar por <i>Mycobacterium chimaera</i> y susceptibilidad a los antimicrobianos de los aislados de micobacterias.	Chen L, Huang H, Yu C, Chien J, Hsueh P.	2020	https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.005	Un estudio encontró que el 11,3% de los casos de enfermedad pulmonar por MAC fueron causados por <i>M. chimaera</i> . Los pacientes tratados con regímenes basados en macrólidos tuvieron mejores resultados clínicos y tendieron a tener una mejor supervivencia que aquellos en regímenes no basados en macrólidos.



El perfil de expresión de la familia de genes TRIM revela posibles biomarcadores de diagnóstico para la tuberculosis resistente a la rifampicina	Liu S, Sun Y, Yang R, Ren W, Li C, Tang S.	2021	https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104916	Un estudio identificó biomarcadores potenciales para diagnosticar la tuberculosis RR mediante la elaboración de perfiles de transcripciones del gen TRIM. Los modelos de árbol de decisión basados en siete biomarcadores mostraron una gran precisión a la hora de distinguir la tuberculosis RR de los controles sanos y la tuberculosis sensible a los medicamentos.
Tipificación molecular de cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistentes a los medicamentos de Turquía	Karagoz A, Tutun H, Altintas L, Alanbayi U, Yildirim D, Kocak N.	2020	https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.012	Un estudio sobre <i>M. tuberculosis</i> MDR en Turquía encontró una población heterogénea con 13 espigotipos diferentes. La contaminación cruzada es controlable, como lo demuestran los resultados de MIRU-WNTR que indican un 12% de agrupamiento entre los aislados.
La investigación mundial sobre la tuberculosis y sus perspectivas futuras	Garrido-Cardenas J, De Lamo-Sevilla C, Cabezas-Fernández M, Manzano-Agugliaro F, Martínez-Lirola M.	2020	https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101917	Un análisis bibliométrico muestra un interés creciente en la investigación de la tuberculosis, con Estados Unidos, el Reino Unido y la India a la cabeza. Las principales preocupaciones son la coinfección por VIH y tuberculosis resistente a los medicamentos, que influye en las políticas científicas y las evaluaciones de las investigaciones.
Investigación de la unión a proteínas de fármacos antituberculosos de primera y segunda línea	Fage D, Aalhoul F, Cotton F.	2023	https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106999	Un estudio sobre medicamentos antituberculosos encontró que la concentración de albúmina afecta la unión del fármaco, con diferente importancia para los diferentes fármacos. El estudio sugiere medir la concentración libre real de rifampicina y utilizar un modelo matemático para levofloxacina y linezolid.
Una proteína de eflujo de múltiples fármacos en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; aprovechar como posible objetivo farmacológico para la reutilización de fármacos	Dwivedi M, Mukhopadhyay S, Yadav S, Dubey KD.	2022	https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2022.105607	Un estudio sugiere que los inhibidores y bloqueadores de los canales iónicos aprobados por la FDA podrían atacar la proteína Tap en la tuberculosis MDR. Cinco compuestos mostraron potencial para modular su actividad, haciendo que la tuberculosis sea susceptible a los medicamentos.
Recomendación del objetivo farmacocinético/farmacodinámico del etambutol para suprimir la resistencia a la tuberculosis: un estudio de farmacocinética poblacional en una gran cohorte prospectiva	Hung TM, Jayanti RP, Lee HY, Kim H, Mok J, Jang TW, et al.	2023	https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106840	Un estudio PK/PD sobre etambutol para el tratamiento de la tuberculosis encontró que el peso corporal y la función renal afectan significativamente la eliminación del fármaco. El estudio sugiere una dosificación óptima basada en la función renal para lograr los objetivos T=MIC deseados.
Biomarcadores séricos del huésped al inicio y al final del tratamiento predicen la recaída en adultos con tuberculosis pulmonar	Mutavhatsindi H, Manyelo ChM, Snyders CI, Rensburg IV, Kidd M, et al.	2023	https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106840	Un estudio sobre la respuesta al tratamiento de la tuberculosis encontró que ciertos biomarcadores inflamatorios del huésped, individualmente y en combinación, pueden predecir la recaída con alta sensibilidad y especificidad. Esto podría conducir a una gestión personalizada de los pacientes.



El uso de ratones inmunocompetentes infectados con *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra como modelo in vivo de persistentes

Kumari N, Sharma R, Ali J, Chandra G, Singh S, Krishnan MY.

2024

<https://doi.org/10.1016/j.tube.2024.102479>

El estudio validó un modelo in vivo utilizando ratones infectados con H37Ra para probar moléculas anti-TB contra persistentes de Mib. El modelo mostró un número significativo de pacientes persistentes después del tratamiento combinado de rifampicina-etambutol-isoniazida-pirazinamida, lo que destaca su necesidad para probar nuevos tratamientos.

Discusión

El *Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria que causa la tuberculosis, que sigue siendo un problema con alta morbilidad en todo el mundo. Los métodos de laboratorio actuales para el diagnóstico de la tuberculosis y el seguimiento del tratamiento antituberculoso toman mucho tiempo debido a la lenta tasa de crecimiento de *M. tuberculosis*. El éxito del tratamiento antituberculoso está directamente correlacionado con la conversión de un cultivo de esputo de positivo a negativo.^{4,7} Por lo general, el régimen antituberculoso de primera línea incluye cinco agentes antimicrobianos (isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomycin y pirazinamida) y la elección del tratamiento es dependiente de la cepa de *Mycobacterium* que provoqué la infección.

En esta revisión, se recopila información relevante para la actualidad respecto al manejo clásico de TB y el desarrollo de nuevos regímenes de tratamiento con los fármacos ya desarrollados, así como su tasa de éxito con estas. Los casos de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) se han duplicado en los últimos cinco años y se asocian con aproximadamente un tercio de las muertes debidas a la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo. Los largos retrasos en el inicio del tratamiento son una barrera para el control de la TB-MDR. El retraso en el tratamiento eficaz de la tuberculosis se ha asociado con un daño localizado o bilateral en ambos pulmones. La resolución con una terapia antimicrobiana eficaz es posible, pero en muchos casos es muy tardía o no es la adecuada tanto en dosis como en elección de fármacos para el tipo de infección que presenten los pacientes.^{4,5,9,12} Por esto, el tratamiento de la tuberculosis MDR sigue siendo un desafío, con duraciones prolongadas y regímenes farmacológicos complejos. Un estudio en Bangladesh informó un régimen de 9 meses con siete medicamentos para el tratamiento de la TB-MDR, lo que resultó en una tasa de éxito del tratamiento del 87,9%. Se llevaron a cabo estudios confirmatorios similares en Camerún y Nigeria donde se obtuvieron tasas de éxito del tratamiento extremadamente altas, superiores al 89%. En 2019, se publicó el primer estudio de ensayo controlado aleatorio sobre el tratamiento a corto plazo de la tuberculosis MDR y se demostró que el régimen estandarizado más corto de nueve a 11 meses compuesto por siete medicamentos con una tasa de éxito del tratamiento del 78,8% es igual o superior al programa a largo plazo recomendado por la OMS en 2011.^{9,16,21} Sin embargo, los resultados del tratamiento pueden variar dependiendo de

tres variables principales: las características del huésped, la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* y la condición de esta (infección de *novo* o reinfección). Dentro de estas variables se pueden identificar factores de riesgo que agraven la enfermedad, incluso con regímenes de tratamiento intenso y estricto.^{3,8,11,13} Se ha descubierto que la prevalencia de la resistencia inicial a los medicamentos en una región específica es un indicador con alta sensibilidad de la eficacia del manejo y el tratamiento local de la tuberculosis. Se ha demostrado que la epidemia de TB-MDR fue causada principalmente por infecciones exógenas, propagadas predominantemente a través de la comunidad.¹⁴

El primer paso para mejorar la eficacia de la terapia recomendada fue el lanzamiento de la monitorización terapéutica de fármacos, con muestras recogidas entre 2 y 6 h después de la ingesta del fármaco. Se alcanzó un segundo hito para la individualización del tratamiento con la determinación del área bajo la curva concentración-tiempo durante 24 horas dividida por la concentración inhibitoria mínima.²¹ Se reveló que la proteína Tap puede ser un objetivo farmacológico prometedor y que los ligandos pueden mostrar efectos considerables sobre la proteína objetivo como fármacos reutilizados (sulfonilurea, flecainida, flupirtina, nimodipina). Otras proteínas similares, como EfpA y DMT, también pueden considerarse objetivos farmacológicos para el mismo propósito.²²

Utilizando un régimen de tratamiento estandarizado de 9 meses para pacientes con TB-MDR que incluye levofloxacino durante todo el tratamiento con medicamentos inyectables de segunda línea incluidos en los primeros 3 meses, se logró una tasa de éxito de ida con conversión de examen de esputo de positivo a negativo del 80%. Este estudio en Uzbekistán es la primera experiencia global de uso de un nuevo régimen de tratamiento de este tipo.¹ La linezolid se utiliza cada vez más para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los agentes de primera línea, pero aún se desconoce cuál es la dosis adecuada. En este estudio de monoterapia de dos semanas con dosis crecientes de linezolid, se encontró que la mayor actividad antimicrobiana se encontró con la dosis de 1200 mg una vez al día, observándose una actividad menor cuando se administraron dosis diarias más pequeñas. La dosificación dos veces al día no pareció tener una ventaja clara sobre la dosificación una vez al día. Los regímenes de linezolid una vez al día también presentan un menor tiempo de semivida, por lo tanto, están asociados con una toxicidad relativamente menor durante un período de tratamiento prolongado respecto al tratamiento con dos dosis o más.² En la actualidad, los



principales métodos para evaluar la eficacia del tratamiento antituberculoso son las pruebas bacteriológicas y la radiografía de tórax. Para los casos de tuberculosis bacteriana negativa y casos de tuberculosis extrapulmonar, la prueba bacteriológica es inútil por su baja sensibilidad. Se sabe que la respuesta inmune celular mediada por los linfocitos T juega un papel clave en el proceso de infección y fisiopatología de la tuberculosis. Se considera que, si se utilizan métodos inmunológicos en puntos de corte cronológicos respecto al inicio del tratamiento, se puede evaluar la eficacia del tratamiento de la tuberculosis. Se encontró que la expresión de CD27-CD38⁺ en células IFN- γ +CD4⁺ puede reflejar bien el grado de infección y sus cambios. Además, los cambios de expresión de CD27-, CD38⁺, CD27-CD38⁺ a los 6 meses de tratamiento se correlacionaron positivamente con las puntuaciones de gravedad de la TC de tórax, y entre los cuales, CD27-CD38⁺ tuvo la correlación más cercana.⁶ Aunque las concentraciones de varios biomarcadores de los pacientes con TB cambian durante el tratamiento en las muestras recolectadas de los dos estudios principales, solo IP-10, IL-22, sIL-6R y sIL-2R α permanecieron significativamente diferentes entre los pacientes que se curaron con éxito y los pacientes que tuvieron una recaída.²⁴ Según el análisis de pacientes tratados con éxito durante un período de seguimiento de 5 años después de la interrupción de la medicación, se encontró que la tasa de recaída en el grupo de TB-MDR no fue significativa, lo que resalta la necesidad de un buen manejo para evitar las reinfecciones.¹³ Las INH-acilhidrazonas mostraron actividad contra *M. tuberculosis* y algunas NTM, con valores de CIM y citotoxicidad iguales o mejores que los encontrados en los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento básico de la tuberculosis. Se obtuvieron efectos sinérgicos cuando se combinaron INH-acil-hidrazonas con fármacos antituberculosos contra *M. tuberculosis* H37Rv y aislados clínicos resistentes. En general, los compuestos N-[1-(4-metoxifenil) etilidenamino]-piridin-4-carboxamida y 2-(piridin-4-carbonilhidraziniliden) propanoato de etilo destacaron por su comportamiento similar a la isoniazida, pero con mejores resultados *in silico*.^{8,15} Comparando los resultados del tratamiento para pacientes con TB-MDR tratados con un régimen corto que contiene bedaquilina y pacientes tratados con un régimen corto que contiene inyectables, se encontró que el régimen que contenía bedaquilina se asoció con una mayor probabilidad de éxito del tratamiento 24 meses después del inicio del tratamiento, un menor riesgo de pérdida durante el seguimiento y un menor riesgo de mortalidad durante el tratamiento.¹⁶ La heterorresistencia, es decir, la coexistencia de bacilos susceptibles y resistentes en el mismo paciente, es problemática para el manejo de casos si no se define. La identificación de la heterorresistencia sugiere una etapa preliminar para avanzar hacia un caso con resistencia total, particularmente si se maneja mal.¹⁰ Cuando la *Mycobacterium chimaera* fue identificada por primera vez, se descubrió que causaba predominantemente tuberculosis diseminada en huéspedes inmunocomprometidos junto a infecciones pulmonares en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. El tratamiento de MAC es un desafío debido a la efectividad subóptima y los efectos adversos de los antibióticos. Por lo tanto, la identificación de los factores de riesgo para la

progresión de la enfermedad y el momento del tratamiento son cuestiones importantes.¹⁷

En distintos estudios, se halló que los niños cuyo tratamiento tuvo éxito tenían trayectorias de peso diferentes a las de aquellos cuyo tratamiento fracasó o que murieron. Además, el Z-score del peso al principio del tratamiento puede servir como un predictor moderadamente sensible del fracaso del tratamiento o la muerte en niños que reciben regímenes de primera línea contra la tuberculosis. Carece de sensibilidad para predecir el fracaso del tratamiento de la TB-MDR, pero su alta especificidad significa que los médicos deberían considerar seriamente la modificación del régimen para niños con valores de Z-score por debajo del límite.³ El peso corporal y la TFG tuvieron un efecto significativo en el rendimiento de la estimación del etambutol; además, estudios previos encontraron que la excreción de creatinina y la creatinina sérica eran covariables significativas de la filtración del etambutol y su semivida media.²³ También, la aparición de nuevos casos de recaída de tuberculosis en pacientes con formas resistentes de tuberculosis es mayor si el tratamiento se basa en los nuevos regímenes de tratamiento a corto plazo recomendados por la OMS. Además, estudios recientes han demostrado que el tratamiento a largo plazo reduce la tasa de recaída en pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticada. Otros estudios han demostrado que los regímenes de quimioterapia a corto plazo aumentan la incidencia de recaída de la tuberculosis. La implementación de nuevos regímenes innovadores de quimioterapia prolongada para pacientes con recaída de tuberculosis parece ser de vital importancia para alcanzar resultados de tratamiento más favorables. (8) La mayoría de los miembros de la familia de genes TRIM pueden tener efectos antivirales de la inmunidad innata. La mayoría de ellos participan en la regulación de las vías de señalización del interferón, que son las diferentes respuestas inmunes innatas importantes del huésped después de la infección con cepas sensibles o resistentes a la rifampicina. Por lo tanto, ciertos genes TRIM pueden ser reguladores clave de la respuesta inmune innata después de la infección por cepas resistentes a la rifampicina.¹⁸

La distribución global de los principales linajes de *M. tuberculosis* entre las cepas resistentes a los medicamentos fue la siguiente: superfamilia T (29%), LAM (33,5%), Haarlem (14%) y linaje S (3%).¹⁹

Esto ciertamente justifica serias contramedidas para asegurar una prevención y control efectivos tanto de la TB-DS como de la TB-DR. Estas podrían incluir la reutilización de medicamentos, el desarrollo de medicamentos antituberculosos basados en objetivos, la identificación de regímenes combinados eficaces y seguros, así como el desarrollo de vacunas antituberculosas eficaces.¹¹

Dos de los principales problemas de la tuberculosis son la tuberculosis resistente a los medicamentos y la coinfección con el VIH. La preocupación por la propagación de la tuberculosis farmacorresistente es una prioridad, cada año se producen más de 100 000 muertes por esta causa, con pacientes infectados con cepas resistentes a la isoniazida y la rifampicina, y que



son prácticamente incurables con los tratamientos de primera línea estándar. Por lo tanto, controlar la propagación de la tuberculosis multiresistente es uno de los desafíos más urgentes y difíciles que enfrenta el control mundial de la tuberculosis. Sin embargo, los nuevos métodos moleculares están permitiendo un diagnóstico más temprano y fiable, aumentando las posibilidades de un tratamiento adecuado y exitoso.²⁰ En ratones inmunocompetentes, las cepas virulentas se multiplicaron progresivamente en los pulmones, pero fueron controladas en el hígado, los riñones y el bazo. Se controló el crecimiento de ambas cepas atenuadas, H37Ra y BCG, en todos los órganos de ratones inmunocompetentes. En ratones inmunodeprimidos, las cepas virulentas se multiplicaron rápidamente en todos los órganos, entre las dos cepas atenuadas, solo BCG se multiplicó, mientras que H37Ra se multiplicó solo cuando se le administró hidrocortisona.²⁵

Conclusión

Los principales métodos para evaluar la eficacia del tratamiento antituberculoso son pruebas bacteriológicas y la radiografía de tórax, también se sabe que la respuesta inmune celular mediada por los linfocitos T juega un papel importante en el proceso e infección, por esto se utilizan métodos inmunológicos en puntos de corte cronológicos con respecto al inicio del tratamiento y así evaluar mejor la eficacia del tratamiento.

Otro problema que sigue afectando a varias personas con el sistema inmunológico debilitado son los que tienen bacilos susceptibles que coexisten con resistente en el mismo paciente y actualmente supone un reto. Una solución alterna es la utilización de nuevos fármacos que están siendo probados en laboratorio y han demostrado un comportamiento similar a la isoniazida, pero con mejores resultados in silico. El peso corporal tiene un efecto significativo en el rendimiento de la estimación del etambutol.

El tratamiento a largo plazo reduce la tasa de recaída en pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticada. Según un estudio el índice de efectividad es bajo, oscilando entre 56% a 69% para pacientes que inician tratamiento en una infección MDR-TB.

Referencias

1. Sayfutdinov Z, Kumar A, Nabirova D, Gadoev J, Turaev L, Sultanov S, et al. Treatment Outcomes of Isoniazid-Resistant (Rifampicin Susceptible) Tuberculosis Patients in Uzbekistan, 2017-2018. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(6): 2965. <https://doi.org/10.3390/ijerph18062965>
2. Diacon AH, De Jager VR, Dawson R, Narunsky K, Vanker N, Burger DA, et al. Fourteen-Day Bactericidal Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Linezolid in Adults with Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020; 64(4). <https://doi.org/10.1128/aac.02012-19>
3. Chiang SS, Park S, White EI, Friedman JF, Cruz AT, Del Castillo H, et al. Using Changes in Weight-for-Age z Score to Predict Effectiveness of Childhood Tuberculosis Therapy. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019; 9(2):150-158. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy138>
4. Atahan E, Saribas S, Demirci M, Babalik A, Akkus S, Balıkcı A, et al. Evaluating the effectiveness of anti-tuberculosis treatment by detecting *Mycobacterium tuberculosis* 85B messenger RNA expression in sputum. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13(10):1490-1494. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.016>
5. Katoto PD, Musole P, Maheshe G, Bamuleke B, Murhula A, Balungwe P, et al. A miner with no left lung: Extensive pulmonary destruction in delayed effective Multi-Drug-Resistant Tuberculosis treatment. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020; 31:101234. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101234>
6. Fang Y, Tang Y, Luo Q, Wang N, Tang L, Yang X, et al. Changes of *Mycobacterium tuberculosis* specific antigen-stimulated CD27-CD38+IFN- γ +CD4+ T cells before and after anti-tuberculosis treatment. *European Journal of Medical Research*. 2024; 29(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01713-x>
7. Bhatti Z, Khan AH, Sulaiman SAS, Laghari M, Ali IABH. Determining the risk factors associated with delayed sputum conversion at the end of the intensive phase among tuberculosis patients. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2021; 27(8):755-763. <https://doi.org/10.26719/2021.27.8.755>
8. Butov D, Myasoedov V, Gumeniuk M, Gumeniuk G, Choporova O, Tkachenko A, et al. Treatment effectiveness and outcome in patients with a relapse and newly diagnosed multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Medicinski Glasnik Ljekarske Komore Zeničko-dobojskog Kantona*. 2020; 2. <https://doi.org/10.17392/1179-20>
9. Weng T, Sun F, Li Y, Chen J, Chen X, Li R, et al. Refining MDR-TB treatment regimens for ultra short therapy (TB-TRUST): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05870-w>
10. Mansoor H, Hirani N, Chavan V, Das M, Sharma J, Bharati M, et al. Clinical utility of target-based next-generation



- sequencing for drug-resistant TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Articles Traduits En Français.* 2023; 27(1):41-48. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0138>
11. Khan Z, Zhu Y, Guan P, Peng J, Su B, Ma S, et al. Distribution of common and rare drug resistance patterns in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates revealed by GenoType MTBDRplus and MTBDRsl assay. *Journal of Thoracic Disease.* 2023; 15(10):5494-5506. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-138>
 12. Zhdanova E, Goncharova O, Davtyan H, Alaverdyan S, Sargsyan A, Harries AD, et al. 9-12 months short treatment for patients with MDR-TB increases treatment success in Kyrgyzstan. *Journal of Infection in Developing Countries.* 2019; 15(09.1):66S-74S. <https://doi.org/10.3855/jidc.13757>
 13. Zhang L, Han X, Ge Q, Shu W, Sun Y, Gao J, et al. Treatment outcomes of retreated patients with isoniazid/rifampicin resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases.* 2014; 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08909-2>
 14. Du L, Zhang Y, Lv X, Duan Y, Shi X, Ji H, et al. Prevalence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Dalian, China: A Retrospective Study. *Infection and Drug Resistance.* 2021; 14:1037-1047. <https://doi.org/10.2147/idr.s294611>
 15. Sampiron EG, Calsavara LL, Baldin VP, Montaholi DC, Leme ALD, Namba DY, et al. Isoniazid-N-acylhydrazones as promising compounds for the anti-tuberculosis treatment. *Tuberculosis.* 2023; 141:102363. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102363>
 16. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J, et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases.* 2022; 22(7):1042-1051. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00811-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00811-2)
 17. Chen L, Huang H, Yu C, Chien J, Hsueh P. Clinical features and treatment outcomes of *Mycobacterium chimaera* lung disease and antimicrobial susceptibility of the mycobacterial isolates. *Journal of Infection.* 2020; 80(4):437-443. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.005>
 18. Liu S, Sun Y, Yang R, Ren W, Li C, Tang S. Expression profiling of TRIM gene family reveals potential diagnostic biomarkers for rifampicin-resistant tuberculosis. *Microbial Pathogenesis.* 2021; 157:104916. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104916>
 19. Karagoz A, Tutun H, Altintas L, Alanbayi U, Yildirim D, Kocak N. Molecular typing of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Turkey. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2020; 23:130-134. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.012>
 20. Garrido-Cardenas J, De Lamo-Sevilla C, Cabezas-Fernández M, Manzano-Agugliaro F, Martínez-Lirola M. Global tuberculosis research and its future prospects. *Tuberculosis.* 2020; 121:101917. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101917>
 21. Fage D, Aalhoul F, Cotton F. Protein binding investigation of first-line and second-line antituberculosis drugs. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2023; 62(6):106999. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106999>
 22. Dwivedi M, Mukhopadhyay S, Yadav S, Dubey KD. A multidrug efflux protein in *Mycobacterium tuberculosis*; tap as a potential drug target for drug repurposing. *Computers in Biology and Medicine.* 2022; 146:105607. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2022.105607>
 23. Hung TM, Jayanti RP, Lee HY, Kim H, Mok J, Jang TW, et al. Recommendation of pharmacokinetics/pharmacodynamics target of ethambutol to suppress tuberculosis resistance: A population pharmacokinetics study on a large prospective cohort. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2023; 62(2):106840. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106840>
 24. Mutavhatsindi H, et al. Baseline and end-of-treatment host serum biomarkers predict relapse in adults with pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection.* 2024; 89(1):106173. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106173>
 25. Kumari N, Sharma R, Ali J, Chandra G, Singh S, Krishnan MY. The use of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra-infected immunocompetent mice as an in vivo model of persisters. *Tuberculosis.* 2024; 145:102479. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2024.102479>

Correspondencia:

alexandraaldana25@gmailcom

Fecha de recepción: 03/10/25

Fecha de aceptación: 09/12/25