

RESISTENCIA A RIFAMPICINA EN TUBERCULOSIS PULMONAR Y SU RELACIÓN EN PACIENTES CON MALA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFÍMICO

RESISTANCE TO RIFAMPIN IN PULMONARY TUBERCULOSIS AND ITS RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH POOR ADHERENCE TO ANTIPHYC TREATMENT

Rayner Alberto Bustamante Paredes^{1*}

¹ Universidad Estatal del Sur de Manabí. Instituto de Posgrado. Facultad de Ciencias de la Salud. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. Correo: bustamante-rayner2632@unesum.edu.ec

Dr. Héctor Quintero Montaña²

² Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador

* Autor para correspondencia: bustamante-rayner2632@unesum.edu.ec

Resumen

La tuberculosis es considerada una enfermedad de salud pública, el estudio pretende analizar los diferentes factores que conllevan a la resistencia a la rifampicina como droga de primera elección, debido a la mala adherencia al tratamiento. La presente revisión bibliográfica ha sido a través de la búsqueda sistemática de bibliografía de artículos científicos publicada en los últimos 5 años referentes a la enfermedad de la tuberculosis con resistencia a la rifampicina y la adherencia al tratamiento, como son SciELO, Google Scholar, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Redalyc. En este contexto se utilizaron artículos científicos y revistas indexadas los mismo que se han revisado para la ayuda documental y sostenibilidad del presente artículo, con el objetivo de ampliar conocimientos sobre la tuberculosis, su resistencia a droga de primera elección como es la rifampicina, la adherencia al tratamiento antifímico que podría conllevar al abandono de tratamiento. En la revisión bibliográficas se planteó el objetivo general revisar los fundamentos teóricos relacionados con la resistencia a Rifampicina en tuberculosis pulmonar y su relación en pacientes con mala adherencia al tratamiento antifímico. La metodología es diseño de revisión documental, los resultados obtenidos con respecto a la resistencia de la rifampicina se encuentra literatura específica de acuerdo a estudios realizados evidenciando que es baja el porcentaje con respecto a la tuberculosis sensibles a rifampicina pero en los últimos año se ve un leve incremento de resistencia, la mala

adherencia se debe a diversos factores como la falta de apoyo familiar, abandono de tratamiento por alcoholismo, conclusión el paciente tratarse en un contexto integral en atención en salud pública para que cada eslabón se entrelacen entre sí para la recuperación del paciente afectado por tuberculosis pulmonar.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar, DOT, micobacteria, alcohol ácido resistentes, resistencia bacteriana.

Abstract

Tuberculosis is considered a public health disease, the study aims to analyze the different factors that lead to resistance to rifampin as the drug of first choice, due to poor adherence to treatment. The present bibliographic review has been through the systematic search of bibliography of scientific articles published in the last 5 years referring to tuberculosis disease with resistance to rifampicin and adherence to treatment, such as SciELO, Google Scholar, Pan American Organization of Health (PAHO), World Health Organization (WHO), Redalyc. In this context, scientific articles and indexed journals were used, the same ones that have been reviewed for the documentary support and sustainability of this article, with the aim of expanding knowledge about tuberculosis, its resistance to drugs of first choice such as rifampicin, adherence antithetical treatment that could lead to abandonment of treatment. In the bibliographic review, the general objective was to review the theoretical foundations related to resistance to Rifampicin in pulmonary tuberculosis and its relationship in patients with poor adherence to antifungal treatment. The methodology is a documentary review design, the results obtained with respect to the resistance of rifampicin are specific literature according to studies carried out, showing that the percentage with respect to tuberculosis sensitive to rifampicin is low, but in recent years there is a slight increase in resistance, poor adherence is due to various factors such as lack of family support, abandonment of treatment for alcoholism, conclusion the patient should be treated in a comprehensive context in public health care so that each link is intertwined with each other for recovery of the patient affected by pulmonary tuberculosis.

Keywords: Pulmonary disease, DOT, mycobacteria, acid alcohol resistant, bacterial resistance

Fecha de recibido: 15/07/2022

Fecha de aceptado: 22/09/2022

Fecha de publicado: 23/09/2022

Introducción

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad que afecta a todos los niveles de la sociedad, político, social, cultural, y que a su vez la mala adherencia al tratamiento ha conllevado al incremento de pacientes con resistencia a medicamentos de primera línea como es la Rifampicina.

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud mundial con una enorme carga de morbilidad, estimada en 10,4 millones de casos nuevos en 2015, de los cuales el 10% correspondió a niños y el 12% a la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En 2015, se estima que hubo 1,8 millones de muertes

debido a la tuberculosis, incluida las muertes por tuberculosis asociada al VIH, lo que convierte a la tuberculosis en la principal causa de muerte por una enfermedad infecciosa. La infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* es el reservorio de la epidemia de tuberculosis. La carga global de la infección por *M. tuberculosis* se ha vuelto a estimar recientemente en un 24% (1).

La tuberculosis multidrogorresistente y monorresistente a rifampicina (TB-MDR / RR) ha sido definida por la organización mundial de la salud (OMS) como una crisis de la salud pública global, y este concepto se ratificó en la declaración política emanada de la 'Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas' para poner fin a la tuberculosis (2).

La no adherencia al tratamiento es uno de los principales factores que influyen en su resultado y se encuentra relacionada a la vulnerabilidad social, carencia de motivación personal, desconocimiento de la enfermedad, ausencia de apoyo familiar y social, estilos de vida inadecuados y el insuficiente acceso a los servicios de salud (3).

El fenómeno de no adherencia al tratamiento antituberculoso, representa un problema emergente de salud pública, ya que es una barrera en la prevención y el control de la TB, donde una adherencia deficiente puede significar, además de la prolongación del estado infeccioso y resistencia a los medicamentos, la recaída de la enfermedad, e incluso, la muerte. La no adherencia puede deberse a varios factores. Según diversos estudios, pueden influir la falta de conocimiento, disminución de ingresos, falta de apoyo social, entre otros, además de la insatisfacción en la atención de las instituciones de salud (4).

Entre los países con mayor carga de TB resistente en la Región de las Américas, Ecuador ocupa el cuarto lugar con 650 casos anuales estimados de TB-RR/MDR. Sin embargo, solo notificó alrededor de 233 casos de TB-RR/MDR en el año 2017, lo que corresponde al 4,16% de la totalidad casos de TB notificados (5).

En la presente revisión bibliográfica se busca identificar como la mala adherencia al tratamiento antituberculoso puede conllevar a producir resistencia a uno de los medicamentos de primera línea para la tuberculosis pulmonar como es la Rifampicina.

Materiales y métodos

Historia de la enfermedad

La TB ha tenido diferentes denominaciones a lo largo del tiempo: tisis, escrofulosis, la gran plaga blanca o peste blanca, enfermedad del mal de vivir, proceso fímico, consunción o enfermedad de agotamiento, asociándose desde la antigüedad con la pobreza, la promiscuidad y la ignorancia. Es una de las enfermedades más antiguas que posee estrecha relación con una larga historia como la del hombre mismo, y que ha estado marcada por constantes progresos en el conocimiento sobre la etiopatogenia, la inmunoprevención y el tratamiento con fármacos altamente eficaces (6).

En 1882, Robert Koch describió el agente etiológico de la tuberculosis (TB) y lo denominó *Bacterium tuberculosis*. El nombre inicial fue sustituido por el de *Mycobacterium tuberculosis* en 1896 por Lehmann y Neumann (7).

Para el presente estudio se utiliza la técnica observacional descriptiva en base a una revisión sistemática de bibliografía publicada de los últimos 5 años, en revistas indexadas en base de datos científicas y páginas oficiales de información.

Epidemiología.

Según el informe emitido la Organización mundial de la salud 2020 enfermaron de tuberculosis cerca 10 millones de personas en todo el mundo: 5,6 millones de hombres, 3,3 millones de mujeres y 1,1 millones de niños. La tuberculosis está presente en todos los países y grupos de edad. Un total de 1,5 millones de personas murieron de tuberculosis en 2020 (entre ellas 214 000 personas con VIH). En todo el mundo, la tuberculosis es la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera por detrás de la COVID-19 (por encima del VIH/Sida) (8) .

Definición de la enfermedad

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica producida por el *Mycobacterium Tuberculosis* o bacilo de Koch, que se localiza generalmente en el pulmón, aunque puede afectar otros órganos (9).

Transmisión de la enfermedad.

El *Mycobacterium tuberculosis* se transmite por inhalación de gotitas infecciosas, eliminadas al aire por el estornudo de un paciente con tuberculosis (10)

El mecanismo más habitual es la vía aerógena, sobre todo con las pequeñas gotas aerosolizadas de 1-5 micras de diámetro que son producidas por el paciente enfermo en actividades cotidianas como el habla, la risa y, sobre todo la tos; estas pequeñas gotas cargadas con pocos bacilos (entre 1 y 5 en cada gotita) son las que llegan al alvéolo, lugar donde encuentran las condiciones idóneas para su desarrollo. Las defensas locales acudirán a la zona y en la gran mayoría de casos controlarán la infección pero en otros no lo podrán hacer, produciéndose entonces una tuberculosis primaria (11)

Cuadro clínico

- Catarral: tos, crónica, expectoración, a menudo atribuido al hábito de fumar.
- □ Aguda respiratoria: comienzo brusco con fiebre, malestar y tos húmeda, generalmente confundida con la gripe epidémica.
- Insidiosa: febrículas vespertinas, pérdida de peso y astenia.
- Hemoptoica: esputos hemoptoicos y más raramente con franca hemoptisis.
- Pleural: dolor torácico, disnea, roce pleural.
- Combinada: presencia de 2 o más de las formas anteriores (12).

Tratamiento de Tuberculosis sensible

La enfermedad de tuberculosis se puede tratar tomando varios medicamentos durante un periodo de 6 a 9 meses. En la actualidad hay 10 medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la tuberculosis. Entre los medicamentos aprobados, los fármacos de primera línea contra la tuberculosis, que componen los principales esquemas posológicos de tratamiento, incluyen los siguientes:

- Isoniazida (INH)
- Rifampina (RIF)
- Etambutol (EMB)
- Pirazinamida (PZA)

Los esquemas posológicos para el tratamiento de la enfermedad de tuberculosis tienen una fase inicial de 2 meses, seguida de la fase de continuación en la que se eligen varias opciones de tratamiento, con una duración de 4 o 7 meses (para un total de 6 a 9 meses de tratamiento) (13).

Tratamiento de tuberculosis resistente

La tuberculosis multirresistente sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Solo una de cada tres personas con tuberculosis farmacorresistente tuvo acceso al tratamiento en 2020... En todo el mundo, en 2018, la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes con tuberculosis multiresistente o resistente a la rifampicina fue del 59%. En 2020, la OMS recomendó un nuevo régimen terapéutico más corto (9-11 meses) y administrado exclusivamente por vía oral para los pacientes con tuberculosis multiresistente. Esta investigación ha demostrado que a los pacientes les resulta más fácil completar el régimen, en comparación con los regímenes más largos que duran hasta 20 meses. La resistencia a las fluoroquinolonas debe excluirse antes del inicio de este tratamiento (8).

Actualmente para el tratamiento de tuberculosis resistentes a fármacos de primera y segunda línea que incluye quinolonas el comité nacional de tuberculosis en el Ecuador es el que mediante análisis individual de los pacientes dictamina el tratamiento a seguir.

Resistencia a rifampicina en tuberculosis pulmonar

El M. tuberculosis tiene la particularidad de que en presencia o no de medicamentos acumula mutaciones espontáneas y al azar, confiriéndole una característica especial al generar cambios en los sitios de acción de los medicamentos antituberculosos y de esta forma adquirir resistencia a los mismos (14).

La resistencia a los antituberculosos constituye en la actualidad un importante reto de salud pública. La tasa de resistencia primaria a la RIF en Francia en 2013 está estimada en un 2% en los pacientes que nunca han recibido tratamiento. Esta tasa aumenta al 28,8% en los pacientes ya tratados que presentan una recaída. A escala mundial, se describen 500.000 nuevos casos anuales de tuberculosis multiresistente (MDR), es decir, con cepas resistentes a la RIF y a la isoniazida, de los cuales un 10% presenta un perfil de amplia resistencia a fármacos (XDR) con resistencia a la isoniazida, a la RIF, a las fluoroquinolonas y a un aminoglucósido de reserva. En 2013 en Francia, las redes de vigilancia identificaron 83 cepas MDR, aisladas en pacientes nacidos en países del este de Europa en el 53% de los casos, y 22 cepas XDR (15).

La presencia y/o ausencia de mutaciones puede variar significativamente de un país a otro, lo que podría hacer que los dispositivos diagnósticos que identifican las mutaciones más frecuentes en un país, no tengan el mismo rendimiento diagnóstico en otro (3). Por ello, el conocimiento de las mutaciones presentes en cepas de M. tuberculosis que circulan a nivel nacional, puede servir para desarrollar localmente nuevos dispositivos diagnósticos que mejoren la detección de resistencia (16).

En cuanto a la rifampicina, es un medicamento que inhibe la ARN polimerasa bacteriana, enzima conformada por cuatro subunidades (31). La subunidad β de esta enzima participa en la iniciación y elongación de la síntesis del ARN mensajero (32). En más del 97% de los casos, la resistencia en Mycobacterium se da por mutaciones que incluyen delaciones, inserciones y sustituciones en el gen rpoB (24,33,34) que codifica esta subunidad (17).

Adherencia al tratamiento antituberculoso

La adherencia al tratamiento antituberculoso representa uno de los más grandes retos para los profesionales sanitarios, ya que si el paciente no adherente puede desarrollar resistencia farmacológica, prolongar su tratamiento y a su vez continuar diseminando la enfermedad (18).

El abandono al tratamiento de TB constituye un problema de salud pública, por tanto el establecimiento de salud debe garantizar la adherencia al tratamiento, para lo cual realizará las siguientes actividades.

- Reforzar medidas educativas en afectados por TB con riesgo de abandono.

- Coordinar y realizar seguimiento, junto a trabajo social, sobre el ingreso de los afectados por TB con adicciones a los CETAD.
- El talento humano en salud debe vigilar la aparición de RAM. En casos leves el médico tratante debe valorar y prescribir la medicación según la GPC, y en los casos de RAM importantes, únicamente el Comité Técnico Asesor Interdisciplinario Nacional de TB debe modificar el tratamiento y comunicar a la DNEPC/TB (19).

La problemática social de esta enfermedad actualmente se centra en el riesgo de incumplimiento terapéutico y su posible influencia negativa tanto en la salud del paciente como en el control de la enfermedad desde el punto de vista de la salud pública. La complicación de la adherencia del tratamiento antituberculoso tiene connotaciones graves, como son el deterioro físico de la salud del paciente por la enfermedad, la posibilidad de estimular los mecanismos de resistencia bacteriana, la continuación de la propagación de la infección y la perpetuación de su existencia en la humanidad. En esta patología el paciente no puede alegar su autodeterminación a rehusar el tratamiento porque está exponiendo a las demás personas a contraer el bacilo, pero tampoco se puede forzar al paciente a cumplir sin tener en cuenta y respetar los principios éticos (20)

Tuberculosis y recaída

En los países de alta incidencia de la enfermedad, la causa más frecuente de recaídas suele ser por una infección con nuevas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (re-infección exógena), dado que la transmisión de la infección es más frecuente entre las personas enfermas que en las sanas. En cambio, en áreas o países de baja incidencia de la enfermedad, la mayoría de las recaídas se suelen atribuir a la reactivación del mismo bacilo, por una curación incompleta del primer episodio a pesar de haberse considerado curado. (Reactivación endógena) (21).

Fracaso al tratamiento antituberculoso.

El cumplimiento del tratamiento antituberculoso es una prioridad en el programa de prevención y control del padecimiento; de hecho, algunos autores indican que el tratamiento no debe iniciarse si no es posible asegurarse que el paciente lo complete, dadas las graves consecuencias como el fracaso, la recaída y la muerte (22).

EL fracaso al tratamiento en la guías nacionales de Ecuador se estipula, que se considera fracaso cuando la baciloscopia sale positiva al segundo mes de tratamiento.

Tuberculosis y Personas privadas de la libertad (PPL)

El monitoreo de la tuberculosis en las cárceles debe realizarse de manera permanente, lo que redundará en mejores condiciones sanitarias, con un impacto positivo en la demografía, morbilidad y mortalidad de la región.

La población privada de libertad (PPL) representa uno de los grupos poblacionales más vulnerables para la transmisión y desarrollo de la enfermedad. Reportándose hasta 2,213 casos por cada 100,000 PPL en prisiones de Perú y que junto a otros países como el Salvador han llegado a superar entre 25-50 veces la incidencia con respecto a la población general (4-6). En Colombia, durante 2017, se notificaron al Sistema de Vigilancia 985 casos de tuberculosis de todas las formas en PPL, con una incidencia de 800 casos por cada 100,000 PPL, el 92% fue TBp (23).

La TB es la primera causa de morbilidad en población privada de la libertad. Se estima que la incidencia en esta población es muy alta, que podría llegar hasta los 7 000 casos por cada 100 000 personas privadas de la libertad por año; de otra parte, el riesgo para contagio con TB en esta población es mucho mayor que en la

población general; asimismo, su impacto en la población general es importante ya que se estima que cerca del 6,3% de los infectados por TB ocurrieron por contacto con población privada de la libertad (24).

Tuberculosis y VIH

Desde la década de 1980, el número de casos de tuberculosis ha aumentado significativamente debido a la propagación del VIH, el virus que causa el sida. La infección con VIH inhibe el sistema inmunitario, lo que provoca que al cuerpo le resulte difícil controlar las bacterias de la tuberculosis. En consecuencia, las personas con VIH tienen más probabilidades de contraer tuberculosis y pasar de la enfermedad latente a la activa que las personas sin VIH positivo (25).

Tuberculosis y Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) ha sido identificada como la comorbilidad más común en pacientes con TB en el Perú. Se necesitan estudios que evalúen la cascada de cuidado en pacientes con TB y DM para evaluar las barreras y dificultades que presentan estos pacientes, así como para plantear un enfoque de cuidado de multimorbilidad dentro de la atención centrada en la persona (26).

La tuberculosis y la diabetes mellitus están asociadas, con mayor probabilidad de padecer tuberculosis en las personas con diabetes que en las que no tienen esta enfermedad. La prevalencia de diabetes es mayor en las personas con tuberculosis que en la población general. La comorbilidad TB-DM afecta más a las mujeres adultas del municipio de San Salvador, quienes en su mayoría presentan una tuberculosis a nivel pulmonar (27).

Técnicas moleculares para detección de Tuberculosis pulmonar y resistencia a rifampicina

Nuevas tecnologías como el sistema Xpert MTB/RIF, pueden proveer la oportunidad de una temprana identificación de la TB, en menos de dos horas. El cultivo requiere más de 30 días para emitir el diagnóstico. Además, el método molecular pudiera reducir potencialmente los costos asociados con visitas a clínicas, medicamentos, radiografías de tórax, así como del tratamiento de las infecciones asociadas, con la reducción subsecuente de la morbilidad y la mortalidad, por lo que sería muy apropiado su uso en países de ingresos bajos y medios. Es importante señalar que los métodos convencionales no deben ser reemplazados en su totalidad pues provee el perfil de resistencia no sólo a RIF, sino también a otras drogas antituberculosas (28). El Xpert MTB/Rif es una prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real recomendada por la OMS desde el año 2010, que es capaz de detectar simultáneamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a la rifampicina (TB-RR) en un plazo de 2 h. (29).

Antecedentes

Ruiz- Martín y col, (30), “Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones” en su Estudio descriptivo, transversal, en el que se evaluaron 2701 pacientes con tuberculosis en el Departamento del Atlántico (Colombia), durante los años 2011 a 2016. Se valoraron aspectos sociodemográficos, clínicos y condiciones de riesgo. Se realizó análisis de frecuencias relativas y absolutas, diferencia de proporciones y razón de prevalencias. El 66,5 % de los pacientes eran hombres, el 53 % tenían entre 15 y 44 años de edad. El 47,34 % con pérdida en el seguimiento y el 11,62 % monorresistentes a isoniazida. La resistencia en casos nuevos fue 7,30 % (IC95%: 6,3-8,5), para este grupo la multidrogorresistencia fue de 1,1 %; mientras que en los previamente tratados la resistencia fue de 18,27 % (IC95%: 15,6- 22,4) y la multidrogorresistencia de 5,7 %. Los factores asociados a resistencia fueron presencia de VIH/TB (RP= 2,6; p= 0,000), otros factores inmunosupresores (RP= 3,5; p= 0,009), contacto de paciente con tuberculosis multidrogorresistente (RP= 16; p= 0,000) y caso previamente tratado (RP= 2,24;

$p= 0,00$). Se evidencia un descenso en la resistencia global a rifampicina e isoniazida, así como en la prevalencia multidrogorresistente tanto en casos nuevos como en previamente tratados en la población estudiada; lo que genera una línea base para la toma de decisiones que permita continuar mejorando la vigilancia y control de la resistencia del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea, debido a los nuevos retos que este microorganismo representa para la salud pública.

Herrera, (31) "Las posibles causas del aumento de la incidencia de la tuberculosis en Chile" dentro de la investigación tiene como objetivos descubrir los principales cambios observados en el perfil epidemiológico entre los dos últimos años en Chile, corresponde a un estudio descriptivo, en primer lugar se analizarán los casos de tuberculosis producidos en el país, diferenciándolos por regiones y por grupos vulnerables, en los resultados de observo aumento de casos en 6 regiones del país, siendo los extranjeros los que aumentan en mayor medida, respecto a los otros grupos vulnerables, en conclusión el aumento de casos de tuberculosis está localizado en algunas áreas específicas lo que refuerza la importancia de los análisis locales y la definición de estrategias diferenciadas. En el año 2016, en Chile se reportaron 2.548 casos incidentes de tuberculosis. Esta cifra aumentó a 2.740 casos para el año 2017 y a 2.945 para el año 2018. La tasa de incidencia para estos años corresponde a 14,0; 14,8 y 15,7 respectivamente.

Llanos-tejada y col., (32) "Depresión y adherencia en personas afectadas con tuberculosis: Una exploración preliminar de datos" el objetivo Determinar la asociación entre depresión y la falta de adherencia al tratamiento antituberculoso en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima, Perú) durante el año 2017. Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo en 50 pacientes con Tuberculosis que finalizaron la primera fase del Esquema Sensible de tratamiento. Se aplicó el cuestionario PHQ-9 para determinar depresión, y el cuestionario Morisky-Green para evaluar adherencia al tratamiento. Resultados: Se evaluaron 28 pacientes varones y 22 mujeres con diagnóstico reciente de TB pulmonar y estado nutricional normal más frecuente. El promedio de faltas fue 6.5%. Un 38% de pacientes fueron clasificados como no adherentes y la depresión estuvo presente en un 76%. Se determinó asociación estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre niveles de adherencia y de depresión, según los instrumentos utilizados. Igualmente, se encontró asociación entre adherencia y tener 5 o más faltas durante la primera fase del tratamiento. Conclusiones: Existe asociación entre el nivel de adherencia al tratamiento anti-TB y la presencia de depresión. Asimismo, la elevada frecuencia de no adherencia al tratamiento en primera fase y la frecuencia elevada de síntomas sugestivos de depresión y la asociación entre adherencia y tener 5 o más faltas.

Lemus y col., (33) "Resistencia a fármacos antituberculosos en Cuba" Objetivo Describir el comportamiento de la resistencia de los aislados de *M. tuberculosis* de pacientes con tuberculosis pulmonar notificados en Cuba entre los años 2015-2017. e realizó un estudio observacional, transversal. El universo de trabajo lo integraron los 1 29 pacientes con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada que se notificaron al PNC durante los años 2015-2017. El 93,2 % de los aislados fueron sensibles a isoniazida y rifampicina. En 39 se identificó resistencia a isoniazida y 23 fueron resistente a rifampicina. Se identificaron 10 multidrogorresistentes. No se detectó resistencia a fármacos de segunda línea.

Peña y col., (34) "Tuberculosis with resistance to rifampicin in Chile" En Chile la vigilancia de la susceptibilidad a fármacos de primera línea en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* se efectúa mediante biología molecular desde 2014, observándose un progresivo incremento de casos resistentes a Rifampicina desde 1% (23 casos) para ese año hasta 2,2% (65 casos) en 2019. La mayoría de casos de resistencia a Rifampicina corresponden a resistencia inicial. En casos con resistencia a Rifampicina realizamos estudio de

susceptibilidad a fármacos de segunda línea en el laboratorio de referencia nacional. La terapia de TB-MDR tradicional tiene baja eficacia, con abandonos frecuentes por su largo tiempo de terapia y toxicidad. Nuevos tratamientos sin inyectables y el uso de Clofazimina, Fluorquinolonas, Linezolid y Bedaquilina tienen una mejor tasa de curación. Recientemente, el Programa de Control de la Tuberculosis de Chile dispone de esta terapia más eficaz y de menor duración por vía oral con estos fármacos.

Orozco-Andrade y col., (35)“Patrones de farmacorresistencia en población migrante con tuberculosis pulmonar.” El objetivo es revisar bases de datos de los casos de tuberculosis pulmonar confirmados con cultivo positivo. De acuerdo con la evaluación médica y radiográfica de 394,482 solicitantes a emigrar a los Estados Unidos se detectaron 8,775 (2.2%) sospechosos, de los cuales 157 (1.8%) resultaron positivos para tuberculosis pulmonar. Veinticuatro pacientes no contaban con pruebas de sensibilidad y tres más tuvieron los cultivos negativos, por lo tanto, la investigación se llevó a cabo sólo con 130 casos. Sólo tres fueron multidrogorresistentes, 18 monorresistentes y cinco polirresistentes. El 52% fueron hombres. Los grupos de edad con mayor número de casos fueron los de 51 a 60 y 71 a 80 años.

Zabaleta y col., (36)“Vigilancia por el laboratorio de la tuberculosis resistente en menores de 15 años, Colombia, 2010 a 2015” Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de corte transversal. Se estudiaron las variables de procedencia, sexo, edad, tipo de tuberculosis y estado de HIV en los casos sensibles y resistentes. Estos se clasificaron como caso nuevo sin tratamiento o caso previamente tratado para analizar el perfil de resistencia a fármacos de primera y segunda línea. De los 3.440 casos notificados, en el 16,4 % se practicó la prueba de sensibilidad. El 50,6 % eran mujeres, la forma pulmonar se presentó en el 70,6 % y el 1,4 % presentó confección de tuberculosis y HIV. Se estudiaron 565 casos, de los cuales 503 (89,0 %) eran nuevos: el 3,9 % con tuberculosis multirresistente y el 9,5 % con resistencia global. Los previamente tratados fueron 62 (10,9 %), 4,8 % con multirresistencia y 19,3 % con resistencia global. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los años estudiados. La proporción de tuberculosis extremadamente resistente en los casos nuevos evaluados fue de 9,0 %.

Vigo y col., (37)“Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en Perú: una revisión sistemática de la literatura” se menciona que tiene como objetivo sistematizar la información disponible referente a la mutaciones en los fármaco antituberculosos, el método a utilizar es una búsqueda documental haciendo referencia a la resistencia de la isoniácida y rifampicina en cepas de micobacterium tuberculosis, los resultados incluyen 14 artículos, 3 que informaron mutaciones asociadas a la isoniácida, 6 a la rifampicina, 8 a la piracinamida y 1 a etambutol, se concluye que existen variabilidad de mutaciones asociadas a la resistencia a fármacos antituberculosos que ha sido reportados en Perú.

Namaunga y col., (38) “Epidemiología molecular de la farmacorresistencia Tuberculosis micobacteriana en África: una revisión sistemática” El objetivo es analizar los linajes resistentes a los medicamentos mediante descripción de brotes, transmisión nosocomial y migración, se utiliza el método de revisión sistemática que informa sobre el linaje , entre los resultados encontramos diversos genotipos que están asociados a la fármaco resistencia en África, en la conclusión encontramos la diversidad genética del micobacterium tuberculosis, lo que implica los diversos genotipos estén impulsando la epidemiología de la tuberculosis resistente a medicamentos en todo el continente.

Marrero y col., (39), “Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar en pacientes timorenses” se pretende en este artículo evidenciar los factores de riesgos de tuberculosis pulmonar se utilizó un estudio observacional y analítico por sexo y por edad a 126 pacientes, de las variables analizadas están el alcoholismo, la desnutrición,

el contacto íntimo de los pacientes cuya baciloscopia dio positivo y el ser recluso o ex recluso fueron factores de riesgos de mayor asociación causal y estadística en el contagio de la enfermedad y constituyeron en los resultados más relevantes en esta investigación. El alcoholismo constituyó la variable de mayor significación, la más fuertemente asociada a la tuberculosis pulmonar desde el punto de vista estadístico. Se muestra que 83,3 % de los casos encuestados eran alcohólicos y solo 9,5 % de los controles presentaban este factor. Se observó que 42,9 % de los casos estaban desnutridos y solo 16,6 % de los controles cumplían esta condición, por lo que existía una relación estadística y causal que permitió identificar la desnutrición como un factor de riesgo para contagiarse de TB. El estado nutricional ocupó el segundo lugar en importancia estadística. Tates y col., (40) “Pérdida en el seguimiento de pacientes tratados por tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogoresistente en Ecuador” el objetivo principal es determinar la incidencia de la pérdida de seguimiento en paciente con tuberculosis multidrogoresistente a la rifampicina, el método es de cohorte retrospectivo tratados con el esquema 18 a 24 meses entre los resultados de este estudio se estableció 328 casos de egreso, de pérdida de seguimiento fueron de 39,6 %, el éxito del tratamiento 50,4%, como conclusión se tiene que la pérdida de seguimiento en un paciente con tuberculosis multidrogoresistente en Ecuador está por encima del promedio en la región de las Américas.

Rivera y col., (41),” Abandono del tratamiento en tuberculosis multiresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú” El abandono del tratamiento constituye un grave problema de Salud Pública este estudio determina los factores de riesgos en el abandono del tratamiento, se utilizó el método de estudios analíticos de caso y controles (80 casos, 180 controles), la población de interés son personas con tuberculosis pulmonar multidrogoresistente que inician tratamiento en el 2010 y el 31 de diciembre del 2012 y que para el 2015 se consideran curados o habían abandonado tratamiento. El análisis multivariado confirmó que los factores asociados con el abandono del tratamiento fueron: no tener conocimiento sobre la enfermedad (OR=23,10; IC 95%: 3,96-36,79; p=0,02), creer que no se iba a obtener la cura (OR=117,34; IC 95%: 13,57-124,6; p=0,00), no contar con apoyo social (OR=19,16; IC95%: 1,32-27,77; p=0,03), no considerar adecuado el horario del establecimiento de salud (OR=78,13; IC 95% : 4,84-125,97; p=0,02) y que el personal de salud no informara sobre los resultados de laboratorio, en conclusión se indica que se deben fomentar medidas preventivas, operacional y gerencial para evitar el abandono de tratamiento multidrogoresistente.

Castro y col., (42) “Apoyo familiar y adherencia al tratamiento en personas afectadas de tuberculosis”, en el presente estudio se va a determinar la relación entre el apoyo familiar y la adherencia al tratamiento en pacientes con tuberculosis, mediante el método descriptivo en 38 pacientes a través de cuestionarios para evaluar el grado de apoyo familiar y el nivel de adherencia al tratamiento, los resultados obtenidos que el 44,74% han tenido un apoyo medianamente favorable, a un 36,84% con desfavorable apoyo , lo que llega a la conclusión que el apoyo familiar esta en relación significativo al grado de adherencia al tratamiento.

Battista y col., (43) “Manejo de pacientes y contactos MDR / XDR-TB: Retos de la nueva década. La actualización clínica 2020 de la Red Global de Tuberculosis” el fin de la 8 investigación es proporcionar a médicos y a la salud pública un documento actualizado y de fácil consulta que surge de consenso de expertos de la red mundial de Tuberculosis , el método que se utilizo es una búsqueda sistemática de la literatura, se creó un comité de expertos de renombre internacional, después de una revisión de la epidemiología y los factores de riesgos , la revisión describe de manera integral la información más relevante sobre el registro de contactos y el manejo de la tuberculosis.

Montalvo y col., (44) “Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogoresistente en el centro de Perú” Estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles que incluyó 3 602 personas con diagnóstico de tuberculosis confirmado con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* entre enero y diciembre de 2016. Los casos fueron los pacientes con diagnóstico de TB-MDR y los controles, los demás pacientes. Se encontró una mayor prevalencia de casos de TB-MDR en la selva central de Perú, zona con alta incidencia de TB. Al realizar el análisis multivariado, se encontraron los siguientes factores de riesgo de multidrogoresistencia antecedente de tratamiento de la TB (OR: 1.61, IC95%: 1.14-3.26), fracaso del tratamiento previo (OR: 5.84, IC95%: 4.03-8.21) y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR (OR: 91.57, IC95%: 34.56-289.14). La distribución geográfica de la TB-MDR es de tipo no heterogéneo con alta incidencia en la selva central. En pacientes con diagnóstico reciente de TB, se debe considerar la posibilidad de TB-MDR si presentan alguno de los factores de riesgo identificados aquí y proceden de alguna zona de alta prevalencia de esta enfermedad.

Quimi y col., (45), “Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en pacientes del cantón Durán” en la presente investigación se realizó un estudio no experimental de corte transversal, con el objetivo de caracterizar clínica y epidemiológicamente el estado de la TB resistente a medicamentos de primera línea en la ciudad de Durán, desde enero 2015 hasta diciembre 2019. Los datos incluidos en los documentos de la matriz del programa de tuberculosis resistente. De 1111 casos nuevos de tuberculosis reportados en el cantón Durán durante el período estudiado, 45 de estos presentaron resistencia a medicamentos de primera línea. El 88,89% tuvo resistencia a rifampicina, el 33,33% de los pacientes se dispensarizaron en 2019. Los valores de chi cuadrado de Pearson no mostraron asociación estadísticamente significativa entre las variables investigadas ($p > 0,05$). Entre los involucrados predominó el grupo de edades de 20 a 39 años, el sexo masculino, la tuberculosis pulmonar, infectados con VIH/sida, resistencia clasificada como primaria, los que abandonaron el seguimiento al tratamiento y la no manifestación de reacciones adversas a los medicamentos. No se observó mortalidad entre los casos nuevos, predominando entre aquellos con recaída, el género masculino y los que tuvieron tuberculosis extrapulmonar.

Felix y col., (46), Retraso en el inicio del tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a fármacos. Se analizó el archivo de la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General Tijuana y se incluyeron todos los casos con diagnóstico de tuberculosis con resistencia a rifampicina o multidrogoresistente durante el período comprendido entre el año 2006-2019. Se determinó el intervalo en días entre el dictamen clínico y el inicio de tratamiento. Resultados: Se incluyeron 52 pacientes. El retraso en el inicio de tratamiento después de haber dictaminado el caso como TB-RR/MDR fue de 115.6 ± 109.2 días (3.8 meses) con una mediana de 97.5 días. El retraso en los pacientes que egresaron por curación fue de 113.4 días versus 155.0 para los pacientes que fallecieron ($p = 0.83$). Conclusiones: El intervalo de tiempo entre el dictamen de un caso de tuberculosis resistente a rifampicina/multidrogoresistente y el inicio del tratamiento (115 días) es inaceptablemente prolongado. La red para la atención de la tuberculosis multidrogoresistente se vería fortalecida con la descentralización de las existencias de fármacos antituberculosis de segunda línea.

Diefenbach-Elstob y col., (47), The social determinants of tuberculosis treatment adherence in a remote region of Papua New Guinea, el estudio se basó en la región de Balimo de la Provincia Occidental. Se pidió a las personas que se sabía que habían recibido tratamiento contra la TB, así como al personal involucrado en el manejo de personas con TB, que participaran en una entrevista en profundidad sobre sus experiencias. Se utilizó un muestreo intencional para identificar una amplia gama de participantes, de diferentes ubicaciones

geográficas, antecedentes sociales y con resultados de tratamiento exitosos y no exitosos. Los datos de la entrevista se analizaron con base en la metodología de la teoría fundamentada. Resultados: El estudio identificó una variedad de factores que influyen en la adherencia al tratamiento de la TB, y estos se clasificaron como personales, sistémicos y socioculturales. Estos factores se presentan junto con recomendaciones sugeridas para adaptaciones al tratamiento basado en DOTS en esta región. Las barreras incluyeron los desafíos asociados con los viajes a los sitios de tratamiento y las dificultades de realizar el tratamiento junto con la necesidad diaria de mantener la producción de alimentos de subsistencia. Sin embargo, también se identificaron facilitadores, incluida la influencia positiva de las creencias religiosas y la alta confianza en la capacidad del tratamiento basado en DOTS para curar la TB, conclusiones: La documentación de la amplia gama de factores que influyen en la adherencia al tratamiento en una población remota gravemente afectada ayudará a mejorar el control de la TB. Estos resultados dan ímpetu para más esfuerzos basados en la comunidad destinados a mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento de la TB, y mantener resultados exitosos del tratamiento frente a la resistencia emergente a los medicamentos.

Madala y col., (48) A Study to Identify the Factors Responsible for the Delay in Treatment Initiation of MDR-TB Cases Registered Under RNTCP in a District of South India La identificación oportuna de los casos de TB-MDR y el pronto inicio del tratamiento son cruciales para prevenir la transmisión de la enfermedad y reducir la alta morbilidad y mortalidad asociadas. Por lo tanto, este estudio se llevó a cabo para averiguar los factores del retraso en el inicio del tratamiento de los casos de TB-MDR. Metodología: El presente estudio fue un estudio transversal basado en la comunidad realizado entre los pacientes con TB-MDR registrados bajo RNTCP en las 9 unidades de tuberculosis (TU) del distrito de Krishna, Andhra Pradesh desde noviembre de 2012 hasta octubre de 2014. El número total de participantes del estudio que fueron entrevistados 97 después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. También se obtuvieron las percepciones de los pacientes con TB-MDR y el personal clave de la Oficina de TB del Distrito, Distrito de Krishna, con respecto al retraso del tratamiento. Resultados: Los hombres fueron el 68% del total de sujetos y la mayoría (68%) de ellos pertenecen al entorno "rural". La mayoría (85%) de los sujetos de estudio pertenece al nivel socioeconómico (NSE) más bajo y la mayoría (81%) pertenece a la "religión hindú". Alrededor del 35% de los pacientes con TB-MDR pertenecen al grupo de ocupación "no calificado", mientras que el 31% pertenece al grupo de ocupación "desempleado". La mayoría de los sujetos del estudio estaban "casados" (88%) y el nivel educativo estaba por debajo del nivel primario en el 71% de ellos. Conclusión: Los factores que se encontraron estadísticamente significativos para el retraso del tratamiento fueron la presencia de enfermedades comórbidas, el consumo de alcohol, la falta de apoyo familiar, la larga distancia del centro de TB resistente a los medicamentos (DR-TB) desde la residencia del paciente y el nivel socioeconómico más bajo

Resultados y discusión

Diseño y alcance del estudio:

Se realizó una investigación de diseño de revisión documental el alcance de la investigación es de tipo exploratorio y descriptivo.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos científicas SciELO, Google Scholar, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Redalyc, libros, y reportes de salud.

Criterio de inclusión

Para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión bibliográficas, originales, metanálisis; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS referentes a la temática de interés, considerando países a nivel mundial, publicados en un periodo comprendido entre el año 2017 a 2022, en idiomas inglés y español.

Criterio de exclusión

Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio.

Proceso de recolección de datos

En la búsqueda inicial se encontraron 57 artículos de las bases de datos antes mencionadas, y de acuerdo al cumplimiento de los criterios de exclusión y sistematización se seleccionaron 13 artículos. Una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente, se consignaron las características básicas de publicación, las características de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones.

Síntesis de los resultados

Una vez recopilada la información se analizaron y consignaron el número de artículos incluidos, se realizó el análisis respectivo y conclusiones del artículo de revisión respondiendo a la pregunta de investigación, se detalla las manifestaciones clínicas y las variantes genéticas reportadas en los últimos años

Criterios éticos

Este trabajo cumple con las normas y principios universales de bioética establecidos en las organizaciones internacionales de este campo, es decir evitar involucrarse en proyectos en los cuales la difusión de información pueda ser utilizada con fines deshonestos y garantizar la total transparencia en la investigación, así como resguardar la propiedad intelectual de los autores, realizando una correcta referenciación y citado bajo las normas Vancouver.

Resultados

Basado en los objetivos específicos se analizaron 20 artículos científicos los cuales sirvieron para sustentar el estudio bibliográfico.

Objetivo específico 1.- Determinar la resistencia a la rifampicina en pacientes con tuberculosis pulmonar.

Tabla 1. Tuberculosis resistente a Rifampicina

Autor	año	Metodología	Resultados	Conclusiones
-------	-----	-------------	------------	--------------

Resistencia a Rifampicina en Tuberculosis Pulmonar y su relación en pacientes con mala adherencia al tratamiento antitico

Orozco-Andrade y col	2018	estudio descriptivo, transversal	La investigación se llevó a cabo sólo con 130 casos. Sólo tres fueron multidrogorresistentes, 18 monorresistentes y cinco polirresistentes. El 52% fueron hombres	La resistencia a los medicamentos antituberculosos es un obstáculo para un tratamiento efectivo. El manejo de casos se vuelve difícil y el desafío se ve agravado por costos económicos y sociales catastróficos.
Zabaleta y col.	2019	estudio retrospectivo de corte transversal	Se estudiaron 565 casos, de los cuales 503 (89,0 %) eran nuevos: el 3,9 % con tuberculosis multirresistente y el 9,5 % con resistencia global. Los previamente tratados fueron 62 (10,9 %), 4,8 % con multirresistencia y 19,3 % con resistencia global.	No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los años estudiados.
Vigo y col	2019	búsqueda documental	los resultados incluyen 14 artículos, 3 que informaron mutaciones asociadas a la isoniácida, 6 a la rifampicina, 8 a la piracinamida y la etambutol	Se concluye que existe variabilidad de mutaciones asociadas a la resistencia a fármacos antituberculosos que ha sido reportado en Perú.
Ruiz-Martin y col	2020	estudio descriptivo, transversal	El 66,5% de los pacientes eran del sexo masculino y el 53% tenían entre 15 y 44 años. El 47,34% pérdida de seguimiento y el 11,62% no presentó resistencia a la isoniazida. La farmacorresistencia en el grupo recién infectado fue del 7,30%, en el grupo multirresistente del 1,1%. Mientras que en los previamente tratados la resistencia fue del 18,27% y la multirresistencia del 5,7%. Los factores asociados con la resistencia a los medicamentos fueron la presencia de VIH/TB, otros factores inmunosupresores, la exposición a un paciente con MDR-TB y un caso de tratamiento previo.	Se evidencia un descenso en la resistencia global a rifampicina e isoniácida, así como en la prevalencia multidrogorresistente tanto en casos nuevos como en previamente tratados en la población estudiada; lo que genera una línea base para la toma de decisiones que permita continuar mejorando la vigilancia y control de la resistencia del M. tuberculosis a fármacos de primera línea, debido a los nuevos retos que este microorganismo representa para la salud pública.
Chisompola	2020	revisión sistemática	entre los resultados encontramos diversos genotipos que están asociados a la fármaco resistencia en África	Encontramos la diversidad genética del micobacterium tuberculosis, lo que implica los diversos genotipos estén impulsando la epidemiología de la tuberculosis resistente a medicamentos en todo el continente.
Lemus y col	2021	estudio observacional, transversal	El 93,2 % de los aislados fueron sensibles a isoniácida y rifampicina. En 39 se identificó resistencia a isoniácida y 23 fueron resistente a rifampicina. Se identificaron 10 multidrogorresistentes	Los resultados alertan sobre la necesidad de investigar las causas que han conllevado al incremento de la tuberculosis resistente en Cuba.

Resistencia a Rifampicina en Tuberculosis Pulmonar y su relación en pacientes con mala adherencia al tratamiento antifímico

Peña y col	2021	estudio observacional, transversal	Se observa un aumento de casos resistentes a Rifampicina desde 1% (23 casos) para ese año hasta 2,2% (65 casos) en 2019	Se realizó un estudio por método de biología moléculas desde el 2014 con un porcentaje inicial de 1% al 2019 con un incremento al 2,2%
Peña y col	2021	Estudio descriptivo retrospectivo	Como resultado la TB tiene una tasa de Incidencia total 64/100 mil habitantes en el 2019, al caracterizar la población en riesgo el sexo masculino es el más predisponente con 64,00% de los casos, mientras que la edad adulta es la más vulnerable, siendo menos frecuente en el grupo de edad de 0 a 14 años	Finalmente, en el control de la TB, debe considerarse el tratamiento preventivo, la atención de la TB drogo-resistente, cada integrante de la subregión debe hacer su análisis específico con realidad

En los artículos analizados se pone en manifiesto que la resistencia a rifampicina en tuberculosis pulmonar se ha incrementado con el pasar de los años, se debe a diversas mutaciones de los bacilos en el gen del bacilo con el medicamento como la rifampicina

Objetivo específico 2.- Identificar los factores que llevan a la mala adherencia al tratamiento antifímico

Tabla 2. Factores de mala adherencia al tratamiento antifímico

Autor	año	Metodología	Resultados	Conclusiones
Marrero y col	2018	estudio observacional y analítico	Se muestra que 83,3 % de los casos encuestados eran alcohólicos y solo 9,5 % de los controles presentaban este factor. Se observó que 42,9 % de los casos estaban desnutridos y solo 16,6 % de los controles cumplían esta condición	De las variables analizadas están el alcoholismo, la desnutrición, el contacto íntimo de los pacientes y el ser recluso o ex recluso fueron factores de riesgos de mayor asociación causal y después del alcoholismo el estado nutricional ocupó el segundo lugar en importancia estadística
Félix y col.	2019	estudio observacional y analítico	El retraso en el inicio de tratamiento después de haber dictaminado el caso como TB-RR/MDR fue de 115.6 ± 109.2 días (3.8 meses) con una mediana de 97.5 días. El retraso en los pacientes que egresaron por curación fue de 113.4 días versus 155.0 para los pacientes que fallecieron ($p = 0.83$)	El intervalo de tiempo entre el dictamen de un caso de tuberculosis resistente a rifampicina/multidrogoresistente y el inicio del tratamiento (115 días) es inaceptablemente prolongado. La red para la atención de la tuberculosis multidrogoresistente se vería fortalecida con la descentralización de las existencias de fármacos antituberculosos de segunda línea.

Resistencia a Rifampicina en Tuberculosis Pulmonar y su relación en pacientes con mala adherencia al tratamiento antituberculoso

Llanos-tejada y col	2019	Estudio observacional, descriptivo y prospectivo	Se evaluaron 28 pacientes varones y 22 mujeres con diagnóstico reciente de TB pulmonar y estado nutricional normal más frecuente. El promedio de faltas fue 6.5%. Un 38% de pacientes fueron clasificados como no adherentes y la depresión estuvo presente en un 76%	Existe asociación entre el nivel de adherencia al tratamiento anti-TB y la presencia de depresión. Asimismo, la elevada frecuencia de no adherencia al tratamiento en primera fase y la frecuencia elevada de síntomas sugestivos de depresión y la asociación entre adherencia y tener 5 o más faltas.
Tates y col.	2019	El método es de cohorte retrospectivo	Los resultados de este estudio se estableció 328 casos de egreso, de pérdida de seguimiento fueron de 39,6 %, el éxito del tratamiento 50,4%	Como conclusión se tiene que la pérdida de seguimiento en un paciente con tuberculosis multidrogoresistente en Ecuador está por encima del promedio en la región de las Américas.
Rivera y col.	2019	El método de estudios analíticos de caso y controles.	no tener conocimiento sobre la enfermedad (OR=23,10; IC 95%: 3,96-36,79; p=0,02), creer que no se iba a obtener la cura (OR=117,34; IC %13,57-124,6; p=0,00), no contar con apoyo social (OR=19,16; IC95%: 1,32-27,77; p=0,03), no considerar adecuado el horario del establecimiento de salud (OR=78,13; IC 95% : 4,84-125,97; p=0,02) y que el personal de salud no informara sobre los resultados de laboratorio	Se indica que se deben fomentar medidas preventivas, operacionales y gerenciales para evitar el abandono de tratamiento multidrogoresistente.

Entre los factores que pueden llegar a provocar una resistencia a rifampicina según los artículos analizados encontramos que el alcoholismo, la pérdida de seguimiento y la desnutrición están entre los más comunes

Objetivo específico 3.- Describir la relación entre la resistencia a la rifampicina y la mala adherencia al tratamiento antituberculoso

Tabla 3. Resistencia a rifampicina y la mala adherencia al tratamiento

Autor	año	Metodología	Resultados	Conclusiones
Diefenbach-Elstob y col.	2017	muestreo intencional	El estudio identificó una variedad de factores que influyen en la adherencia al tratamiento de la TB, y estos se clasificaron como personales, sistémicos y socioculturales	La documentación de la amplia gama de factores que influyen en la adherencia al tratamiento en una población remota gravemente afectada ayudará a mejorar el control de la TB

Resistencia a Rifampicina en Tuberculosis Pulmonar y su relación en pacientes con mala adherencia al tratamiento antituberculoso

Battista	2020	se utilizó una búsqueda sistemática de la literatura	Se creó un comité de expertos de renombre internacional, después de una revisión de la epidemiología y los factores de riesgos	La revisión describe de manera integral la información más relevante sobre el registro de contactos y el manejo de la tuberculosis.
Castro y col.	2020	método descriptivo	44,74% han tenido un apoyo medianamente favorable, a un 36,84% con desfavorable apoyo	Conclusión que el apoyo familiar está en relación significativo al grado de adherencia al tratamiento.
Herrera	2020	estudio descriptivo	En los resultados de observación aumento de casos en 6 regiones del país, siendo los extranjeros los que aumentan en mayor medida, respecto a los otros grupos vulnerables.	En conclusión el aumento de casos de tuberculosis está localizado en algunas áreas específicas lo que refuerza la importancia de los análisis locales y la definición de estrategias diferenciadas.
Montalvo y col.	2021	Estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles	Factores de riesgo de multidrogoresistencia antecedente de tratamiento de la TB (OR: 1.61, IC95%: 1.14-3.26), fracaso del tratamiento previo (OR: 5.84, IC95%: 4.03-8.21) y contacto intradomiciliario con personas con TB-MDR (OR: 91.57, IC95%: 34.56-289.14). La distribución geográfica de la TB-MDR es de tipo no heterogéneo con alta incidencia en la selva central	En pacientes con diagnóstico reciente de TB, se debe considerar la posibilidad de TB-MDR si presentan alguno de los factores de riesgo identificados aquí y proceden de alguna zona de alta prevalencia de esta enfermedad.
Bykov y col	2022	estudio retrospectivo transversal	618 (42,9%) fueron identificados con MDR/RR-TB. Los pacientes con antecedentes de encarcelamiento tenían 16,53 veces más probabilidades de tener TB-RR/MDR, mientras que los pacientes que habían recibido un nuevo tratamiento tenían 2,82 veces más probabilidades de tener TB-RR/MDR. TB-RR. Otros factores que influyeron incluyeron la presencia de discapacidad, enfermedad cavitaria y estado de jubilación	El encarcelamiento y el historial de tratamiento, independientemente del resultado, se identificaron como los principales factores que influyen en la prevalencia de la TB-RR/MDR.

La mala adherencia al tratamiento antituberculoso conlleva una amplia gama de factores entre los principales encontrados en los artículos de revisión está el apoyo familiar como pilar fundamental a la adherencia al tratamiento, el nivel socioeconómico bajo forma parte importante a la resistencia a la rifampicina.

Discusión

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad con gran impacto social, es primordial analizar la resistencia a determinada droga (rifampicina) y los factores que motivan a esta resistencia.

En este contexto se puede mencionar a Orozco-Andrade y col (49) donde en sus conclusiones manifiestas que la resistencia a los medicamentos antituberculosos es un obstáculo para un tratamiento efectivo. El manejo de casos se vuelve difícil y el desafío se ve agravado por costos económicos y sociales, se complementa con Lemus y col (50) en sus conclusiones manifiesta que los resultados alertan sobre la necesidad de investigar las causas que han conllevado al incremento de la tuberculosis resistente, lo cual evidencian que no está claro las causas que están produciendo la resistencia a rifampicina, podemos establecer Vigo y col (51) y Chisompola y col, (52) concuerdan que existe variabilidad de mutaciones asociadas, debido a la diversidad genética del micobacterium tuberculosis, lo que implica los diversos genotipos estén impulsando la epidemiología de la tuberculosis resistente a medicamentos en todo el continente.

Podemos establecer que la resistencia a la rifampicina científicamente se debe a mutaciones genéticas derivadas de múltiples factores socioeconómicos como lo manifiesta Tate y col. (53) que se debe a la pérdida de seguimiento en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente lo que podría acarrear a contagio con cepas resistentes de tuberculosis además se pueden sumar otros factores, como lo enuncia Marrero y col (54) que el alcoholismo, la desnutrición, el contacto íntimo de los pacientes y el ser recluso o ex recluso, además del retraso en el tratamiento, Félix y col. (55) indica que el intervalo de tiempo entre el dictamen de un caso de tuberculosis resistente a rifampicina/multidrogoresistente y el inicio del tratamiento que también pueden ser las otras de las causas de la propagación de la enfermedad

Al analizar la relación entre la resistencia y a rifampicina y la adherencia a los pacientes como analiza Diefenbach-Elstob y col. (56), refiere que identificar los factores que influyen en la adherencia al tratamiento en una población remota gravemente afectada ayudaría a mejorar el control de la tuberculosis, Castro y col. (4) manifiesta que el apoyo familiar es primordial para la adherencia del tratamiento antifímico, Bykov y col (24) hace una acotación muy interesante que el encarcelamiento y el historial de tratamiento, independientemente del resultado, se identificaron como los principales factores que influyen en la prevalencia de la TB-RR/MDR.

Se entiende los puntos de vista de todos los autores en sus investigaciones y se evidencia que son los múltiples factores que pueden ocasionar resistencia a los medicamentos antifímicos y que hay ponerlos en prioridad de atención, que daría una propuesta para una próxima investigación.

De tal manera, por medio del presente estudio se logró cumplir con los objetivos específicos, llegando a comprender la importancia que tiene el estudio de la tuberculosis con resistencia a la Rifampicina y su relación con la mala adherencia del tratamiento antifímico, para concluir podemos manifestar que la resistencia a la rifampicina se presenta en las mutaciones del bacilo, pero las causas que pueden provocar estas mutaciones se deben a factores externos del entorno de los pacientes los cuales se encuentran claramente definidos en esta revisión bibliográfica.

En este contexto como aporte al seguimiento de la enfermedad de la tuberculosis se propone profundizar con las investigaciones prospectivas y dilucidar los factores de riesgo predictivos preponderantes que para evitar resistencias bacterianas actualizando manuales y protocolos de Ministerio de salud pública como ente rector en salud del país en la detección, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y estudios de contactos en paciente afectados con la enfermedad de tuberculosis pulmonar

Conclusiones

En base a la investigación realizada se evidencia que la resistencia a la rifampicina en tuberculosis pulmonar se debe a las mutaciones que sufre los bacilos debido a múltiples factores lo que ocasionaría contagios directos de cepas resistente a la población y se haría difícil la irradiación de la enfermedad.

La mala adherencia del tratamiento antifímico pueden evidenciarse como factores sociales, culturales y económicos, como mayor prioridad la perdida de seguimiento en pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, el alcoholismo, desnutrición, contacto íntimo de los pacientes y el ser recluso o ex recluso, el retraso en la toma de medicamento, el tratamiento en nuestro país es totalmente gratuito pero la falta de empoderamiento por parte del personal encargado para ello puedes se otra de las causas de resistencias cualquiera de todos los factores antes mencionados hacen que los pacientes no tengan adherencia al tratamiento antifímico

La tuberculosis pulmonar y su adherencia al tratamiento tratados en los 19 artículos seleccionados puede concluir que la enfermedad de la tuberculosis deben tratarse en un contexto integral en atención en salud pública para que cada eslabón se entrelace entre sí para la recuperación del paciente, pidiendo mayor atención a las autoridades de la salud para erradicar y no proliferar la enfermedad de la tuberculosis pulmonar con resistencia a rifampicina

Referencias

1. Gavin Churchyard PKNSSRRNGBMea. Lo que sabemos sobre la transmisión de la tuberculosis: descripción general. The Journal of Infectious Diseases. 2017; 216(<https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>).
2. Nadia ES. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Chile en el escenario global 2018. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2019; 35(63-70).
3. Rivera-Lozada O RLIBAC. Determinantes del acceso a los servicios de salud y adherencia al tratamiento de la tuberculosis. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2020; 4(46).
4. Castro Galarza CR, Cama Cristóbal MJ, Fernández Honorio IF. Apoyo familiar y adherencia al tratamiento en personas afectadas de tuberculosis. MediSur. 2020; 18(<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180065014015>).
5. Tatés-Ortega N ÁJLLMTAAAE. Pérdida en el seguimiento de pacientes tratados por tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogorresistente en Ecuador. Rev Panam Salud Publica. 2019; 43(doi.org/10.26633/RPSP.2019.91).
6. Roberto BEJ. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67.
7. Arone Huachaca FE. Factores asociados a la mortalidad de pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogoresistente hospitalizados en neumología del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo 2014-2015. Universidad Ricardo Palma. 2018.
8. (OMS) omdls. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [internet]. [Online].; 2021. Acceso 14 de enero de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

sheets/detail/tuberculosis.

9. RODRÍGUEZ JC. TUBERCULOSIS. Revista Médica Clínica Las Condes. 2014; 25(3).
10. Morán López Elena LAY. Tuberculosis. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2001; 38(33-51).
11. M. C. Bermejo ICFJMdIRBM. Epidemiología de la tuberculosis. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 2(7-19).
12. Armas Pérez Luisa GOEHEGPCE. Elementos del diagnóstico clínico y el tratamiento de la tuberculosis. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 1996; 12(59 - 68).
13. (CDC) Cpecylpde. Tratamiento para la enfermedad de tuberculosis [Internet]. [Online].; 2016. Acceso 16 de Enero de 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/treatment/tbdisease.htm>.
14. Acevedo GA VARW. Tuberculosis multidrogoresistente. Revista de la Universidad Industrial de Santander. 2013; 45(3).
15. Dutertre ea. Rifampicina. EMC. Tratado de Medicina. 2017; 21(1-5).
16. Puyén ea. Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosis de primera línea en Perú: una revisión sistemática de la literatura. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2019; 34(4).
17. Urrego-Díaz JA. Tuberculosis multidrogorresistente. Revista Salud Bosque [Internet]. 2020; 10(1).
18. Organización Panamericana de la Salud OMdIS. Tuberculosis en las Américas 2018. [Online].; 2018. Acceso 1 de dic de 2021. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence.
19. Ecuador MdSPd. Procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis. Manual. Quito: Ministerio de Salud Pública. 2017.
20. María A Cedeño Ugalde FMFCJRZBCVRCCVANEASA. Apoyo familiar en la adherencia al tratamiento de pacientes con tuberculosis. Dom. Cien., ISSN. 2019; 5(1): p. 56-68.
21. Xavier Casas Garcia YGDIMPNFPEOG. Recaída en tuberculosis. ¿Reactivación endógena o reinfección. Enf Emerg. 2021; 20(81 - 84).
22. Díaz Bravo WJ,CPJF,MJLP,&MF. Riesgos y consecuencias de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar. RECIMUNDO. 2021; 5(4).
23. Muegues S NCLL. Prevalencia y factores de riesgo asociados a tuberculosis pulmonar en un centro carcelario de Cali, Colombia. IJEPH. 2018; 1(2).
24. Rodríguez Hidalgo Luis Alejandro CTC. Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar en establecimiento penitenciario de varones de Trujillo. Perú. Acta méd. Peru [Internet]. 2017; 34.
25. Úriz J. RJ,CJ,SJ. Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007; 30(2).
26. César Ugarte GCEHFHJR. Situación de la comorbilidad tuberculosis y diabetes en personas adultas en el Perú, 2016-2018. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2021; 38.
27. Magaña Revelo MA RHIMCJAVM. Asociación entre tuberculosis y diabetes mellitus en el primer nivel de atención. Alerta. 2020; 3(13 -17).
28. Martínez-Romero María Rosarys SCTLMDMCLMSAMGLGea. Evaluación del Xpert MTB RIF para el diagnóstico de tuberculosis y detección de resistencia a rifampicina en grupos vulnerables. Neumol. cir. torax [revista en la Internet]. 2019; 78(284-28).

29. ARIAS M FABIOLA HMT. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2016; 32(4).
30. Ruíz-Martin Leyes Fernando Javier AOLGSMMSR. Perfil de resistencia del Mycobacterium tuberculosis a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2020; 72.
31. THerrera M. Las posibles causas del aumento de la incidencia de la tuberculosis en Chile. Rev Chil Enferm Respir. 2020; 36.
32. Llanos-Tejada Félix PCC. Depresión y adherencia en personas afectadas con tuberculosis: Una exploración preliminar de datos. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2019; 82(104-109).
33. Lemus Molina Dihadenys EFMDRRREDMRASÁLea. Resistencia a fármacos antituberculosos en Cuba, 2015-2017. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2021; 73.
34. Peña M. Carlos ESN. Tuberculosis with resistance to rifampicin in Chile. Rev. chil. enferm. respir. [Internet. 2021; 37(74 - 81).
35. Orozco-Andrade Isaías ALJABRGMLFNEHMEEPAea. Patrones de farmacoresistencia en población migrante con tuberculosis pulmonar. Neumol. cir. torax [revista en la Internet]. 2018; 77(247-257).
36. Zabaleta Angie LCVA. Vigilancia por el laboratorio de la tuberculosis resistente en menores de 15 años, Colombia, 2010 a 2015. Biomédica [Internet. 2019; 39(330 - 338).
37. Puyén AVSSM. Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosis de primera línea en Perú: una revisión sistemática de la literatura. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2019; 34(4).
38. Chisompola NK. Epidemiología molecular de la farmacoresistencia Tuberculosis micobacteriana en África : una revisión sistemática. Enfermedades Infecciosas de BMC. 2020; 20.
39. Marrero Rodríguez H QSS. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar en pacientes timorenses. MEDISAN. 2018; 22.
40. Tatés-Ortega. Pérdida en el seguimiento de pacientes tratados por tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogoresistente en Ecuador. Rev Panam Salud Publica. 2019; 43.
41. Rivera. Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú. Biomédica. 2019; 39.
42. Castro Galarza CR CCMFHI. Apoyo familiar y adherencia al tratamiento en personas afectadas de tuberculosis. MediSur. 2020; 18.
43. et al GBM. Manejo de pacientes y contactos MDR / XDR-TB: Retos de la nueva década. La actualización clínica 2020 de la Red Global de Tuberculosis. Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas. 2020; 29.
44. Montalvo-Otivo Raúl RBMBHADMMVBSQCM. Distribución geográfica y factores de riesgo de tuberculosis multidrogoresistente en el centro de Perú. rev.fac.med. [Internet]. 2020; 68(245-250).
45. Quimí López Dennis Ignacio QSRVDEAZNM. Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en pacientes del cantón Durán. Ecuador. Rev Eug Esp [Internet]. 2022; 16(81-89).
46. Félix , Ponce M J, Gracia AI L, R. L. Retraso en el inicio del tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a fármacos. Neumol Cir Torax. 2019; 78(363-365).
47. Diefenbach-Elstob T,PD,DRea. The social determinants of tuberculosis treatment adherence in a remote region of Papua New Guinea. BMC Public Health. 2017.

48. Madala P JRSTSRNHRC. A Study to Identify the Factors Responsible for the Delay in Treatment Initiation of MDR-TB Cases Registered Under RNTCP in a District of South India. Intesrnational journal of scientific research. 2016; 5(9).
49. Jam RM LVSMea. Tuberculosis Pulmonar: estudio clínico-epidemiológico. Rev Cubana Med Gen Integr. 2017; 33(321-330).
50. Ivonne Estrada Mota JCRL. Tuberculosis pulmonar, un riesgo latente para los trabajadores de la salud como problema de Salud Pública. JONNPR. 2019; 2(197-209).
51. Nadia. ES. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Chile en el escenario global 2018. Rev. chil. enferm. respir. 2019; 35(63-70).
52. Gómez-Tangarife VJ,ea. Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium tuberculosis: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. Revista de Salud Pública. 2018; 20(491-497.).
53. Ortiz-Jiménez J FSGR. Validación e implementación de GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico de tuberculosis en Ecuador. Kasmera. 2019; 1(29 -37).
54. Chen X DLWRXJJHZYZXZL. The effects of family, society and national policy support on treatment adherence among newly diagnosed tuberculosis patients: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2020; 24(20).
55. Dombret. Tuberculosis pulmonar del adulto. Tratado de medicina. 2018; 22(1-9).
56. Dutertre M,MBG,&MB. Rifampicina. EMC. Tratado de Medicina. 2017; 21(1-5).
57. T F. Aplicación de lineamientos para diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Alerta. Revista Científica Del Instituto Nacional De Salud. 2018; 1(2).
58. Alvis-Zakzuk NJ CMGVRJAGNHJ. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. Biomédica. 2017; 37.
59. ea MRMR. Evaluación del Xpert MTB RIF para el diagnóstico de tuberculosis y detección de resistencia a rifampicina en grupos vulnerables. Neumología y Cirugía de Tórax. 2019; 78.
60. Lugo R. Xpert MTB/RIF Ultra: innovación en el diagnóstico de la tuberculosis. Univ. Med. 2021; 62.
61. BG MM. Estandarización de la PCR en tiempo real por análisis de curvas melting para la detección de tuberculosis drogoresistente. REVISTA CON-CIENCIA. 2018; 6.
62. Agredo. Cobertura y fidelidad de la prueba Xpert MTB/RIF™ en un área de alta carga de tuberculosis pulmonar en Colombia. Biomédica. 2020; 40.