



**UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO
FACULTAD DE SALUD Y SERVICIOS SOCIALES**

**TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE GRADO EN LA CARRERA DE LICENCIATURA EN
ENFERMERÍA**

**PROPUESTA PRÁCTICA DEL EXAMEN DE GRADO O DE FIN DE
CARRERA (DE CARÁCTER COMPLEXIVO)
INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL**

**TEMA: FACTORES SOCIOCULTURALES ASOCIADOS A LA
RESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFÍMICO**

Autores:

Sr. MUYOLEMA ALCOCER DARWIN JAVIER

Srta. PROAÑO YUNGAZACA KAREN VALERIA

Tutor: MSc. FELIPE ABREU MARQUEZ

Milagro, Abril 2022

ECUADOR

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación es dedicado en primer lugar a Dios por permitirnos llegar hasta estas estancias de la vida y habernos brindado la vida, la salud para así lograr todos nuestros objetivos, por darnos día a día las fuerzas necesarias para enfrentarnos a los problemas que se presentaron a lo largo de nuestra carrera.

En segundo lugar, a nuestros padres que ellos fueron nuestro motor, nuestra fuente de motivación para mantenernos firmes por alcanzar nuestros objetivos por habernos apoyado en toda situación como económica o tropiezos que hayan tenido para sustentarnos en nuestros estudios como en la vida personal.

En tercer lugar, a nuestra facultad por haber sido nuestro hogar durante todo el tiempo de preparación académica y a cada uno de los docentes que desde un principio brindaron todos sus conocimientos clase a clase a lo largo de nuestra preparación profesional.

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo de investigación va dirigido a todas las personas que estuvieron cerca de nosotros y fueron partícipes de cada momento por el cual hemos pasado. Queremos agradecer en primer lugar a Dios porque sin el nada de esto hubiéramos podido realizar, y agradecer por la vida por gozar de una buena salud, por tener la sabiduría con la que hemos podido realizar nuestro estudio, también damos un fraterno agradecimiento a nuestros padres por su amor incondicional y por apoyarnos en todos los momentos difíciles de nuestras vidas tales como la felicidad, la tristeza pero ellos siempre han estado junto a nosotras, gracias a ellos somos lo que ahora somos, con el esfuerzo de ellos y el nuestro no ayuda a ser grandes profesionales.

Agradecemos a su vez a nuestro tutor quien estuvo sosteniendo nuestra mano en cada paso que hemos dado, guiándonos, impartiendo sus conocimientos, y a la vez brindando confianza para despejar cualquier duda. Muy agradecidos hacemos presente el gran afecto hacia ustedes, estamos seguras que nuestras metas planteadas darán frutos en el futuro y por ende nos debemos esforzar cada día para ser mejores y llegar a cumplir todo lo deseado.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
INDICE GENERAL	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO 1	10
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	10
Planteamiento del problema	10
Objetivos.....	12
Objetivo General.....	12
Objetivos Específicos	12
Justificación	13
CAPÍTULO 2	14
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	14
Transmisión	15
Manifestaciones clínicas.....	15
Micobacterias.....	16
Baciloscopia.....	17
Cultivo de micobacterias	18
Tuberculosis: medidas de control	19
Resistencia de micobacterias	20
Clasificación de la resistencia a las micobacterias	20
Epidemiología de la resistencia de las micobacterias.....	21
Mecanismos de acción y resistencia de los tuberculostáticos	23

Pruebas de sensibilidad tuberculostáticos.....	25
Causas de la tuberculosis resistente a los medicamentos	29
Factores de riesgo de la resistencia.....	29
CAPÍTULO 3	30
METODOLOGÍA.....	30
Diseño de la Revisión Bibliográfica:.....	30
CAPÍTULO 4	31
DESARROLLO.....	31
Factor 1: aspectos sociodemográficos interfieren en la adherencia al tratamiento. .	33
Factor 2: consumo de drogas	33
Factor 3: aspectos directamente relacionados con la atención de los servicios de salud y el trato docente.....	34
Factor 4: la asociación de la TB con la ocurrencia de otras enfermedades, principalmente crónicas.	34
Factor 5: aspectos relacionados con el cuidado de la salud.....	35
CAPÍTULO 5	37
CONCLUSIONES.....	37

FACTORES SOCIOCULTURALES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFÍMICO

RESUMEN

El avance en la comprensión de los mecanismos de resistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis ha permitido el desarrollo de nuevos métodos para la detección de la tuberculosis resistente, la resistencia a los medicamentos representa una amenaza para los programas de control de la tuberculosis. Por lo tanto, es necesario conocer el patrón de sensibilidad de las cepas para brindar el tratamiento adecuado, los estudios moleculares de los mecanismos de acción de los medicamentos antituberculosos han aclarado la base genética de la resistencia a los medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*. Los mecanismos de resistencia a los medicamentos en la tuberculosis están causados por mutaciones cromosómicas en diferentes genes de la bacteria. Durante la exposición al fármaco existe una presión selectiva que favorece el desarrollo de cepas resistentes, la tuberculosis multidrogorresistente es un problema nacional e internacional que plantea serias dificultades para el control global de la enfermedad. Se realizó una revisión de diferentes artículos científicos asociados a la resistencia antifimica, con énfasis en nuevas perspectivas para la detección de aislados resistentes. Esta investigación tuvo como objetivo principal Determinar los Factores socioculturales asociados a la resistencia del tratamiento antifímico.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis , resistencia, multidrogorresistente , Tratamiento antifimico.

ABSTRACT

Progress in understanding the mechanisms of drug resistance used in the treatment of tuberculosis has allowed the development of new methods for the detection of resistant tuberculosis, drug resistance represents a threat to tuberculosis control programs tuberculosis. Therefore, it is necessary to know the pattern of sensitivity of the strains to provide adequate treatment, the molecular studies of the mechanisms of action of antituberculous drugs have clarified the genetic basis of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. The mechanisms of drug resistance in tuberculosis are caused by chromosomal mutations in different genes of the bacteria. During drug exposure there is a selective pressure that favors the development of resistant strains, multidrug-resistant tuberculosis is a national and international problem that poses serious difficulties for the global control of the disease. A review of different scientific articles associated with antituberculous resistance was carried out, with emphasis on new perspectives for the detection of resistant isolates. The main objective of this investigation was to determine the sociocultural factors associated with resistance to antituberculous treatment.

KEY WORDS: Tuberculosis, endurance, multidrug resistant, antituberculous treatment.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación bibliográfica se encamina a describir la resistencia al tratamiento antifímico. Consideramos que este es un tema de actualidad porque Ecuador es un país que mantiene áreas de tuberculosis endémica, siendo un problema de salud pública afectando a la persona, familia y a la comunidad.

La tuberculosis es la infección de mayor prevalencia en el mundo según la organización mundial de la salud y esta afecta por lo menos a un tercio de la población mundial. La tuberculosis es la infección de mayor prevalencia en el mundo según la organización mundial de la salud genera alrededor de 10,4 millones de infecciones nuevas al año, llegando a ocupar una de las diez causas de mortalidad siendo esta una de la más infecciosas. Esta fue la que originó las primeras muertes en el año 2015, tomando en cuenta que la organización mundial de la salud implemento diversos actos para tratar de controlar esta enfermedad y dentro de ellas sobresale la estrategia denominada fin a la tuberculosis la cual tiene como objetivo la disminución de la incidencia en un 90% y el número de defunciones en un 95% entre el año 2015 y el 2035 (Hidalgo et al., 2017).

Los datos recolectados por la OMS en el año 2017 la tuberculosis (TB) es una de las enfermedades que se encuentran en un 95% de los casos en países en vía de desarrollo. Se calcula que alrededor de una cuarta parte de la población a nivel mundial presentan tuberculosis, pero hasta el momento no se han enfermado ni pueden transmitir la infección. El perfil del paciente más habitual se enlaza con personas adultas, diabéticos, desnutridos, alcohólicos, fumadores son los más propensos a desarrollar esta enfermedad. Dentro de este grupo también tenemos a los pacientes de VIH positivo los cuales presentan entre 20 y 30 veces las probabilidades de poseer tuberculosis activa y por ello la tasa de fallecimiento es mucho mayor (Soto Cabezas et al., 2020, pp. 2013-2015).

Los fármacos para el tratamiento antifímico son empleados desde hace décadas, es por ello que en todos los países se han quedado cepas de *Mycobacterium* resistentes a algunos de los fármacos de primera línea. En la actualidad existen programas para el control de la tuberculosis y tienen como objetivo principal conseguir la observancia del tratamiento. Se ha demostrado que al cumplir de manera estricta el esquema terapéutico, este resulta ser de gran eficacia para tratar las formas resistentes y sensibles de la enfermedad. Entender por qué un paciente llega a desarrollar una forma resistente de la enfermedad y determinar los factores de

riesgo es conveniente implementar estrategias de prevención y control más efectivas (Gómez-Tangarife et al., 2018).

Se genera una carga adicional a los sistemas de sanitarios al enfrentar una irregularidad y abandono del tratamiento porque producen fuentes de transmisión de TB libre a la comunidad contribuyendo al incremento de la mortalidad y prevalencia a pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento. La TB multirresistente (TB-MDR), se genera por una cepa del *Mycobacterium tuberculosis* resistente, por lo menos a la isoniacida y a la rifampicina, medicamentos esenciales en el tratamiento de primera línea. Una consecuencia directa de ello es el deficiente cumplimiento del tratamiento, con el consecuente aumento de la morbilidad y la mortalidad, el riesgo de desarrollar formas más resistentes, como la tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), y la potencial transmisión de estas cepas a la comunidad (Briones & Romero, 2021).

Se considera que globalmente más de 550 mil pacientes con TB desarrollan resistencia a la rifampicina (RIF), fármaco de primera línea con mayor efectividad contra la enfermedad y el 82% d de estos presentan Tuberculosis multidrogorresistente (TB- MDR). Los casos con mayor índice de resistencia se encuentran en Rusia 10%, China 13%, India 24% constituyendo el 47% de los casos a nivel global.

La tuberculosis multidrogorresistente representa una gran amenaza para la seguridad sanitaria, según la organización mundial de la salud en el cual una de cada tres personas con tuberculosis farmacorresistente tuvo acceso a su tratamiento en el 2020. A nivel mundial en el año 2018 la tasa de éxito en el tratamiento en pacientes multidrogorresistente a la rifampicina fue del 59%. En Ecuador según los informes del ministerio de salud pública en el año 2018 se notificaron 6094 casos de Tuberculosis sensible con una tasa de incidencia de 34.53 por cada 100.000 habitantes (Ruíz Martin Leyes et al., 2021, pp. 2013-2016).

En el 2017 la OMS estimó que en Colombia se habían dado 420 casos de tuberculosis multirresistente a la rifampicina, de los cuales se diagnosticaron menos del 60%. Aunque el programa nacional de tuberculosis se ha fortalecido con su red de laboratorios, lo cual ha mejorado la accesibilidad a las pruebas de sensibilidad a los fármacos, la brecha entre los casos estimados y los reportados es uno de los retos que debe priorizarse.

CAPÍTULO 1

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del problema

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque la tuberculosis es una enfermedad registrada hace seis mil años, solo en los últimos cincuenta años la ciencia ha podido ayudar a los pacientes con el tratamiento. Seis décadas después de que se encontrara la cura para la enfermedad, la tuberculosis sigue matando a millones de personas al año. Los patógenos tienden a desarrollar resistencia a los medicamentos utilizados para tratarlos y la tuberculosis no es una excepción (Porrás Carhuancho, 2018).

La aparición de farmacorresistencia contra la tuberculosis y, en particular, la tuberculosis multirresistente se ha convertido en un importante problema de salud pública en varios países, incluido Ecuador, esa resistencia también es un obstáculo importante para el control efectivo de la tuberculosis, particularmente en países con una alta prevalencia del VIH.

El fenómeno de la resistencia a los medicamentos, de la tuberculosis apareció poco después del uso de los primeros fármacos tuberculostáticos para el tratamiento de esta enfermedad. La resistencia a los medicamentos antituberculosos ha sido un desafío tanto para los médicos como para los programas nacionales de control de la tuberculosis. Más recientemente, este problema se ha incrementado con la Tuberculosis Multirresistente (MDR-TB) actualmente considerada una epidemia y con brotes de TB Extremadamente Resistente (XDR-TB).

La resistencia a los medicamentos es un problema creado por el hombre. El uso de esquemas de tratamiento inadecuados, la mala adherencia al tratamiento y la toma de medicamentos de mala calidad con suministro inadecuado de la farmacia son factores que contribuyen a la aparición de resistencias.

El control de la TB es una prioridad para el Ministerio de Salud con grandes desafíos, especialmente cuando se asocia con TB-M(X)DR y VIH. El diagnóstico de MDR-TB se realiza en el laboratorio con base en el cultivo y las pruebas de sensibilidad a medicamentos antituberculosos (TSA). El tratamiento de la M(X)DR-TB representa un esfuerzo tanto para

el paciente como para el médico, el tratamiento total dura al menos 18 meses después de la primera conversión de cultivo, el régimen de tratamiento de la TB-M(X)DR tiene más efectos secundarios que el tratamiento de la TB sensible, este aspecto puede contribuir a la mala adherencia del paciente al tratamiento (Mendoza Gil, 2018).

La prevención de la transmisión de cepas resistentes en la comunidad y en las unidades de salud es de gran importancia, especialmente en nuestro país, debido a la alta prevalencia de infección por VIH. Dentro de esta perspectiva, es necesario que las recomendaciones de control de infecciones se apliquen con rigurosidad.

La tuberculosis es la principal causa de enfermedad y muerte en todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2017 se diagnosticaron 9,27 millones de nuevos casos de TB en todo el mundo, aproximadamente 1,7 millones de personas fallecieron a causa de la enfermedad, de estos 0,7 millones de casos y 0,2 millones de muertes eran seropositivos. La OMS estimó en 2017, en todo el mundo, unos 500.000 nuevos casos de MDR-TB; y los países con mayor número son India, China, Federación Rusa, República de Sudáfrica y Bangladesh con más de 300.000 casos. En cuanto a la TB-XDR, 55 países notificaron al menos un caso de TB-XDR (Huaman Boza & Ochoa Luna, 2019).

La resistencia está fuertemente asociada con los casos de tuberculosis previamente tratados, con una probabilidad 10 veces mayor de aparición de cepas resistentes en este grupo que en los casos nuevos.

En países como Chile, Colombia, Perú y Venezuela, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de la población. La tuberculosis afecta más a los adultos entre 15 y 49 años, a los niños menores de cinco años y a las personas que viven con el VIH/SIDA (PVVS). En 2019, Colombia era el 19° país con un alto número de casos de TB, entre los 22 países con la carga más alta de TB en el mundo. La pandemia del VIH/SIDA es actualmente uno de los mayores desafíos en la lucha contra la TB. La incidencia de todas las formas de TB es de 431 nuevos casos por 100.000 habitantes, la incidencia de casos nuevos con baciloscopia positiva es de 174 casos nuevos por 100.000 habitantes, la tasa de prevalencia de TB es de 504 casos por 100.000 habitantes, la tasa de mortalidad es de 127 muertes por cada 100.000 habitantes, la seroprevalencia de VIH en pacientes con TB es del 47% (Quispe Perez, 2018).

En el Ecuador la tuberculosis se sitúa como un problema de salud pública muy importante, desde el año 2018 el Ministerio de Salud Pública y el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, están impulsando la Estrategia DOTS (terapia de observación directa, curso

corto), como parte de un esfuerzo sostenido para luchar contra esta enfermedad. La tasa de prevalencia de tuberculosis para el año 2019 fue de 36.7 por cada 100.000 habitantes y la tasa de incidencia de 32.6 por cada 100.000 habitantes, la mayor concentración de casos en el país está en la provincia de Guayas con el 48,25%, seguida por las provincias Sucumbíos, Los Ríos, Esmeraldas y El Oro (Ugalde et al., 2019).”

El estudio de resistencia a fármacos antituberculosos realizado en nuestro país en 2017, mostró una prevalencia de TB-MDR del 3,4% en casos nuevos. El segundo estudio nacional de farmacorresistencia de 2018 volvió a mostrar una prevalencia idéntica del 3,4 %, es decir, sigue siendo alta. La OMS considera que la prevalencia es alta cuando es superior al 3% en casos nuevos (Peralta et al., 2020).

Objetivos

Objetivo General

- Determinar los Factores socioculturales asociados a la resistencia del tratamiento antifímico.

Objetivos Específicos

- Identificar los factores sociales y culturales asociadas a la resistencia del tratamiento antifímico.
- Identificar si existen otros factores asociados a la resistencia del tratamiento antifímico.

Justificación

La resistencia a los medicamentos antituberculosos constituye un problema de salud pública de primera magnitud, que amenaza el éxito de la estrategia DOTS, (Direct Observed Treatment Short-course), es decir, Tratamiento bajo Observación Directa, método recomendado por la OMS para detectar y curar la tuberculosis, y pone en peligro la lucha contra la enfermedad a escala mundial; aparece como consecuencia de un empleo indebido de los antibióticos en los pacientes tuberculosos, el uso indebido es resultado de una serie de acciones, en particular la administración de regímenes terapéuticos inadecuados por parte de los agentes de salud y el hecho de que éstos no se aseguren de que el paciente siga el tratamiento hasta el final. La farmacorresistencia se propaga principalmente en zonas donde los programas de lucha antituberculosa son deficientes.

De ahí la importancia de realizar esta investigación ya que mediante la prueba de MODS (Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica) que ha sido designada como el estándar de oro para el diagnóstico de TB-MDR, se puede determinar si la tuberculosis es sensible a fármacos o resistente a los mismos con más rapidez que los otros dos métodos de prueba y con un alto grado de precisión.

El motivo principal de concluir exitosamente el trabajo planteado, es con el fin de poder colaborar de alguna manera con nuestro aporte a la población y de esta manera ayudar a los pacientes con tuberculosis pulmonar para que mediante la información y educación adecuada se pueda concientizar a estos pacientes sobre la importancia de cumplir a cabalidad y concluir el tratamiento para evitar crear resistencia a los antibióticos y así prevenir la propagación de la enfermedad y posibles recaídas, ya que el uso inapropiado o incorrecto de los antimicrobianos, el uso de formulaciones ineficaces o la interrupción prematura del tratamiento son causa de farmacorresistencia.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Los hallazgos más antiguos fueron descubiertos en Alemania, en esqueletos perteneciente a la época Neolítica 4500 A.C. Alrededor de los años 3400 A.C., en momias egipcias se encontró evidencia de Mycobacterium Tuberculosis. En la Antigua Grecia, Hipócrates denominó a la tuberculosis por primera vez tisis (del latín phthisis) abarcando con esta palabra todas las patologías que indiquen debilitamiento y agotamiento.

El agente causal de esta patología fue hallado por Robert Koch en el año 1882. Mediante el aislamiento y cultivo de las secreciones de pacientes con esta enfermedad. De esta manera Robert Koch informó sobre el hallazgo del Mycobacterium tuberculosis, bacilo que generaba la tuberculosis. En aquellos tiempos esta enfermedad era la causante de muertes una cada siete personas que vivían en los Estados Unidos y Europa (Jam Rivero & Jam Morales, 2017).

La tuberculosis es causada por las Micobacterias del complejo Mycobacterium tuberculosis, también llamada bacilo de Koch. Esta es una enfermedad infecciosa y transmisible que tiene la capacidad de llegar a todos los órganos, aunque la presentación más frecuente es pulmonar. Una vez que la bacteria entra al organismo tendremos tres situaciones clínicas: I la bacteria es destruida por el sistema inmune, II la bacteria llega a colonizar un neumocito tipo II y queda allí en estado latente, III produce una infección activa. Los síntomas de la Tuberculosis (TB) clásicos consisten en tener tos por más de 15 días, esputo sanguinolento, hipertermia, debilidad, sudoración nocturna y pérdida de peso (Vázquez Rosales, Miranda Novales y Pacheco Rosa, 2017).

Los datos de la Organización Mundial de la Salud, estiman que más de un tercio de la población a nivel mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis, y solo una parte de los infectados padecerá de tuberculosis en algún momento de su vida. Las personas que poseen un sistema inmunitario débil tienen mayor probabilidad de enfermarse de tuberculosis como ocurre en las etapas finales de la vida y en estados de inmunodepresión.

En más de 30 países la TB tuvo un incremento del 86 % de nuevos casos (OMS, 2019). En el año 2020 murieron cerca de 1,5 millones de personas con tuberculosis, la enfermedad más mortífera por detrás de la pandemia del COVID-19. Una de las razones por las que la tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud pública es el aumento de cepas

bacterianas resistentes a los medicamentos. Los primeros antibióticos se utilizaron para combatir la tuberculosis hace más de 60 años, desde entonces, algunas cepas de tuberculosis han desarrollado la capacidad de sobrevivir y esta capacidad se transmite a sus descendientes, esto sucede cuando un antibiótico no logra matar todas las bacterias y los supervivientes se vuelven resistentes a ese fármaco en particular.

Transmisión

La tuberculosis es una enfermedad de transmisión aérea, es decir, se produce por la inhalación de aerosoles. Al hablar, estornudar y especialmente al toser, las personas con tuberculosis activa liberan al aire partículas en forma de aerosol que contienen bacilos, a las que se denomina bacilíferos.

Las formas bacilíferas son, en general, la tuberculosis pulmonar y laríngea. Se estima que, durante un año, en una comunidad, un individuo que tiene un frotis positivo puede infectar, en promedio, de 10 a 15 personas. Los bacilos que se depositan en ropa, sábanas, tazas y otros objetos son difíciles de dispersar en aerosoles y, por lo tanto, no juegan un papel importante en la transmisión de la enfermedad (Ascarza Saldaña, 2018, pp. 1973-2012).

Aunque el riesgo de enfermarse es mayor en los primeros dos años después de la primera infección, una vez infectada, una persona puede enfermarse en cualquier momento de su vida. La transmisión de la tuberculosis es completa mientras el individuo esté excretando bacilos, con el inicio del régimen terapéutico adecuado la transmisión tiende a disminuir gradualmente y, en general, después de 15 días de tratamiento alcanza niveles insignificantes. Sin embargo, lo ideal es que se implementen medidas de control de la infección por *M. tuberculosis* hasta que el frotis sea negativo. Los niños con tuberculosis pulmonar suelen tener un frotis negativo (Ruiz Caballero, 2021, p. 19).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico que presenta la tuberculosis es bastante complejo, manifestándose bajo diferentes síntomas que pueden confundir el diagnóstico médico. Se conoce esta enfermedad como la gran simuladora. Los síntomas de la infección comienzan lentamente, casi siempre en silencio, o con manifestaciones muy discretas, difíciles de detectar y persistente durante 15 días o más y con frecuencia por la tarde. A pesar de la dificultad para diagnosticar la TB, existen síntomas llamados marcadores clínicos, algunos de los cuales son: tos,

expectoración, fiebre, sudores nocturnos, pérdida rápida de peso, dolor torácico, debilidad, anorexia e inmunosupresión, al asociar estos marcadores clínicos con una radiografía de pulmón, es posible tener un diagnóstico presuntivo de la enfermedad, incluso si el esputo es negativo para el bacilo resistente al alcohol y ácido (Álvarez-López et al., 2020).

Micobacterias

Las micobacterias son bacilos aeróbicos, clasificados como bacilos no forman endosporas, tienen crecimiento filamentosos y varían en tamaño según la especie de 0,2 a 0,7 por 1 a 10 micrómetros pertenecer a la orden actinomiceto, familia micobacterias, y tienen un solo género llamado micobacteria, formado por especies del complejo *M. tuberculosis*, *M. leprae* y otras micobacterias no tuberculosas (NTM). Según la lista de nombres procarióticos con estatus en la nomenclatura (Antolínez-Figueroa et al., 2022), se registraron 186 especies y 13 subespecies.

Muchas de las características de las micobacterias están relacionadas con su pared celular diferenciada, que se compone principalmente de lípidos y ácidos micólicos, que forman una capa serosa y resistente al agua, esta capa serosa hace que las bacterias sean resistentes a la desecación, aumenta la virulencia del organismo, confiere resistencia a la digestión por los fagocitos e incluso permite que las bacterias se multipliquen en el interior de estos fagocitos y pocos fármacos puedan entrar en la célula (Huansi Panduro, 2018). Algunos lípidos presentes en la pared celular retienen el colorante Fucsina, formando complejos que son responsables de la propiedad de bacilos ácido-resistentes (BAAR) de las micobacterias.

En la membrana citoplasmática del *M. Tuberculosis*. Se sintetizan pigmentos de niacina y carotenoides y se producen en el citoplasma enzimas como el nitrato reductasa, estas sustancias se utilizan en pruebas bioquímicas para la identificación del bacilo. la Tuberculosis Micobacteriana. adaptado para desarrollarse en la especie humana, perdió la capacidad de multiplicarse en el medio externo, aumentó la virulencia para, en continuidad, restringir su capacidad destructiva, así que los pulmones de los humanos se convirtieron en un ambiente beneficioso para la supervivencia de este bacilo, que ganó la viabilidad de reproducirse en un ambiente cálido, húmedo y aireado. El ciclo de reproducción de Tuberculosis *M.* se renueva cada 18 horas en promedio, clasificándolas en el grupo de las micobacterias de crecimiento lento (Flores Celedonio, 2019).

Baciloscopia

La baciloscopia es un método utilizado mundialmente para el diagnóstico de la TB, investiga la presencia de bacilos alcohol-ácido resistentes en frotis de muestras preparadas y teñidas con la metodología de Ziehl-Neelsen. Por tratarse de una técnica sencilla, el examen es directo de la muestra, rápido y de bajo costo, la baciloscopia es eficiente para detectar al paciente bacilífero y así tendrá prioridad en el tratamiento y podrá ser realizado en un laboratorio de baja complejidad, las muestras clínicas deben recolectarse y enviarse al laboratorio de manera adecuada, ya que los resultados de la baciloscopia dependen de su calidad.

Para diagnosticar la TB pulmonar, las muestras solicitadas son de origen respiratorio: esputo (espontáneo o inducido), lavado gástrico, lavado bronquial, lavado bronquialveolar, biopsia pulmonar y aspirado transtraqueal (Molina-Chailán et al., 2020).

Los ácidos micólicos presentes en la pared celular de las micobacterias se unen a la fucsina fenicada utilizada en la tinción por el método de Ziehl-Neelsen y no se decoloran después del lavado con solución ácido-alcohólica, conservando el color rojo. Existen otros métodos como el Kinyoun, similar al Ziehl-Neelsen, pero utiliza una mayor concentración de fucsina fenicada y excluye el paso de calentamiento, es una técnica en frío. Así como el método de tinción de fluorescencia, utilizando fluorocromos (auramina-O o auramina-rodamina) que consiste en la tinción de auramina, detectando BAAR cuando se expone a microscopía de fluorescencia. Los frotis teñidos con compuestos fluorescentes se visualizan con aumentos de 250X a 450X, lo que permite la lectura de una mayor cantidad de campos en menor tiempo (Dominguez Azto, 2021).

La baciloscopia se considera un procedimiento con baja sensibilidad, aproximadamente 65% y alta especificidad 95%. El esputo de las personas con TB pulmonar suele contener una gran cantidad de “cultivo de bacterias acidorresistentes, AFB, por sus siglas en inglés), fácilmente detectables por microscopía directa. Para mejorar los índices de sensibilidad, se recomienda recolectar dos muestras por paciente, el frotis también se realiza de forma extendida (2-3 portaobjetos). La baciloscopia está indicada para monitorear la eficacia del tratamiento a través de la reducción bacilar y/o esputo negativo en exámenes mensuales, independientemente del volumen de secreción (Requena-Herrera et al., 2019, pp. 2015-2017).

El resultado de la baciloscopia sigue el estándar de la OMS, para ser considerado positivo el número mínimo de AFB se estima entre 5000 a 10000 por mililitro. El tratamiento del esputo se puede hacer con agentes mucolíticos, estos licuan las muestras, lo que permite una mejor visualización de la presencia de bacilos acidorresistentes (BAAR) en un cultivo de esputo o de otra muestra a menudo indica que la persona está enferma de tuberculosis. en los frotis, la solución que contiene N-acetil-L-cisteína e hidróxido de sodio (NALC-NaOH) es un agente mucolítico eficaz y ampliamente utilizado. Frotis realizados después de tratar las muestras con NALC-NaOH presentan menos desechos y mayor concentración de bacilos, este procedimiento puede aumentar considerablemente la sensibilidad de la baciloscopia (Porras Carhuancho, 2018).

Cultivo de micobacterias

El cultivo es un método que permite el crecimiento y aislamiento de micobacterias a partir de la siembra de la muestra clínica, en medios de cultivo sólidos o líquidos, es específico y sensible para identificar micobacterias, especialmente TB, ya que la especificidad para su diagnóstico es mayor al 99%. y la sensibilidad puede variar de 70 a 96%. Esta técnica es capaz de detectar de 10 a 100 bacilos cultivados por milímetro de esputo, identificar las especies de micobacterias aisladas y permitir la realización de una prueba de sensibilidad a los fármacos antituberculosos. Por lo tanto, es considerado el método estándar de oro (Mendoza Gil, 2018).

Básicamente, los criterios para la realización del cultivo son: diagnóstico, control y vigilancia de la farmacorresistencia, los medios de cultivo más utilizados son: sólidos, Lowenstein-Jensen (LJ) y Ogawa-Kudoh (OK) y líquidos, Middlebrook 7H9 y Middlebrook 7H9 modificado, los cuales pueden ser aplicados en sistemas automatizados o manuales, el cultivo en medios sólidos tiene la desventaja de generar resultados tardíos y menor sensibilidad que la obtenida con el uso de medios líquidos.

En medios sólidos, el cultivo manual varía de 14 a 28 días a 8 semanas, y el cultivo automatizado varía de 5 a 42 días, en medios líquidos, el cultivo varía de 12 a 15 días. Sin embargo, el uso de medios de cultivo líquidos tiene sus limitaciones, como la contaminación cruzada entre muestras durante el proceso y la tendencia a la contaminación por otros microorganismos u otras micobacterias no tuberculosas (NTM). Por lo tanto, para obtener los resultados esperados, es muy importante enfatizar la bioseguridad y el control de calidad de todo el proceso (Ascarza Saldaña, 2018).

Las colonias de Tuberculosis Micobacteriana. son acromogénicas, normalmente de color crema, con aspecto de coliflor, formación de hilos positiva, ácido pnitrobenzoico (PNB) negativo, niacina positivo, rugosas y sin emulsificación, lo que permite la visualización de grumos. Las colonias de microbacterias no tuberculosas (MNT) son pigmentadas o acromógenas, lisas o rugosas, formando una cadena negativa, ácido pnitrobenzoico (PNB) positivo, niacina negativo. El cultivo también está indicado en casos de contacto con TB resistente, para investigar poblaciones con mayor riesgo de contener cepas de Tuberculosis M. resistente, entre otros (Huansi Panduro, 2018)

Tuberculosis: medidas de control

A pesar del gran impacto por el alto número de casos y la mortalidad atribuible, especialmente en países con peores condiciones socioeconómicas, la TB permaneció desatendida por los gobiernos hasta finales del siglo XX. Así, la OMS declaró la enfermedad una emergencia mundial de salud pública en 1993. Desde entonces, se han logrado grandes avances en el control de la enfermedad, lo que se evidencia en Ecuador por la reducción de la incidencia y mortalidad atribuibles a la enfermedad (Santiago Cuesta, 2019).

Se continuó avanzando con proyectos implementados posteriormente, como la estrategia DOTS "Direct Observed Treatment Short-course", es decir, Tratamiento bajo Observación Directa, que se basa en el compromiso político para la elaboración de planes de acción y la movilización social; diagnóstico de casos a través de pruebas de calidad; tratamiento estandarizado y supervisado; administración efectiva de medicamentos y seguimiento de casos (OMS, 2010a; OMS, 2017).

Posteriormente, se desarrolló el Plan Global de Lucha contra la Tuberculosis (Stop TB), que tiene como componentes la expansión de la estrategia DOTS; dirigir los esfuerzos hacia el tratamiento de la coinfección TB/VIH, los casos de enfermedad causada por cepas resistentes a los medicamentos tuberculostáticos de primera línea y las poblaciones vulnerables y desatendidas; fortalecer el sistema de salud basado en la atención primaria; participación de todos los proveedores de servicios de salud; fomento de la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos, vacunas y estrategias diagnósticas.

Más recientemente, para el período 2018 a 2035, la OMS lanzó la Estrategia End TB (End TB Strategy) con el objetivo de reducir la tasa de mortalidad en un 90% y la tasa de incidencia de la enfermedad en un 80%, en comparación con las tasas de 2015. Entre los pilares

de esta estrategia son la promoción del diagnóstico precoz, incluyendo la realización universal de pruebas de sensibilidad; el tratamiento de todos los pacientes, incluidos aquellos con TB resistente y la implementación de investigación y desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas (Caminero et al., 2018).

En Ecuador, las medidas de control se han instituido desde principios del siglo XX. En 1999 se puso en marcha el Plan Nacional de Control de la Tuberculosis, *adoptando* la estrategia DOTS, con el objetivo de aumentar el diagnóstico de casos, ampliar la cobertura del tratamiento y reducir la incidencia y mortalidad atribuidas a la enfermedad. A partir del lanzamiento de la estrategia “Fin a la TB”, el Ministerio de Salud también inició la construcción del plan nacional para el fin de la tuberculosis como problema de salud pública en Ecuador, que delinea estrategias con el mismo objetivo de la OMS, o sea, acabar con la tuberculosis como problema de salud pública en el país para el año 2035. Entre los pilares de este plan se encuentran medidas para promover el diagnóstico precoz de todas las formas de la enfermedad, con suministro universal de cultivos y pruebas de sensibilidad,

A pesar de los avances constantes en el control de la TB con todas las medidas implementadas en las últimas décadas, aún persisten algunos desafíos que impiden el control efectivo de la enfermedad en muchos países. Entre ellos, merece ser destacada la resistencia a los medicamentos antituberculosos, que viene creciendo y representa un grave problema de salud pública en varios países, incluido Ecuador. Otro elemento, además de la coinfección tuberculosis/VIH, que es en gran parte responsable de que la tuberculosis se mantenga como un problema de salud pública es la pobreza. La tuberculosis y la pobreza asumen una relación bidireccional, ya que tanto la pobreza puede estar relacionada con condiciones de salud precarias, como estas pueden producir pobreza, limitando las oportunidades de trabajo y subsistencia, esta situación forma un círculo vicioso que tiende a empeorar.

Resistencia de micobacterias

Clasificación de la resistencia a las micobacterias

El fenómeno de la resistencia de las micobacterias se ha observado desde el inicio del uso de los fármacos tuberculostáticos en la década de 1940. Antes de la terapia combinada, la selección de micobacterias resistentes durante el tratamiento fue una regla, lo que se confirmó tempranamente con el uso de estreptomycin, con la introducción de esquemas que incluían isoniazida y rifampicina, hubo un aumento significativo en la potencia del tratamiento, sin

embargo, aun así, aún fue posible observar aislamientos resistentes a uno o más medicamentos del esquema básico para el tratamiento de la TB.

La resistencia al bacilo de la TB se puede clasificar como primaria o posprimaria y tiene diferentes mecanismos de génesis, la resistencia primaria es la detectada en individuos sin antecedentes de tratamiento antituberculoso, es decir, infectados inicialmente con bacilos resistentes, y está estrechamente asociada a la presencia de individuos con TB resistente y bacterias bacilíferas transmisoras de la enfermedad, especialmente a contactos susceptibles. Por otro lado, la resistencia posprimaria o adquirida es aquella detectada en individuos que utilizan medicamentos antituberculosos o con antecedentes de tratamiento durante al menos 30 días. (Alvarez Calderón, 2019).

Otra clasificación de resistencia existente es la relacionada con el número de fármacos a los que *Mycobacterium tuberculosis* no es susceptible. Se clasifica en monorresistencia cuando se restringe a un solo fármaco, polirresistencia si se presenta a dos o más fármacos, excepto en la asociación de resistencia a rifampicina e isoniazida, que son los dos fármacos principales que componen el primero, régimen de línea en la lucha contra la TB. En este caso el término utilizado es multidrogorresistencia, cuando se detectan bacilos resistentes a la rifampicina, la isoniazida y los principales fármacos de segunda línea, que son las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos (amikacina, capreomicina y kanamicina), se utiliza el término resistencia extensiva (Ruiz, 2019).

El fenómeno de la resistencia micobacteriana aún puede clasificarse como intrínseco o adquirido, la resistencia intrínseca puede ocurrir debido a la baja permeabilidad de la célula al fármaco debido a la estructura atípica de los ácidos micobacterianos en la pared micobacteriana, también se describe el papel de los mecanismos de eflujo de fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Este tipo de resistencia es relevante ya que limita las opciones terapéuticas y favorece la aparición de cepas con un alto nivel de resistencia a fármacos (Vallejos Sánchez, 2018).

Epidemiología de la resistencia de las micobacterias

Los primeros informes de MDR-TB se realizaron hace aproximadamente dos décadas en los Estados Unidos y Europa, cuando se describieron epidemias hospitalarias en pacientes con SIDA, desde entonces, el tema ha recibido atención internacional y en 1994 la OMS estableció el proyecto de vigilancia mundial de la resistencia a los medicamentos antituberculosos para medir la prevalencia de esta forma de la enfermedad, el tratamiento de

estos casos es más largo, más costoso, menos efectivo y asociado a una mayor ocurrencia de efectos adversos significativos, y debe ser monitoreado en centros de referencia y supervisado diariamente (Caminero et al., 2020).

La aparición de TB-XDR (tuberculosis extremadamente resistente) es un escenario aún más crítico, ya que, además de la resistencia a los medicamentos de primera línea, también existe resistencia a los de segunda línea, lo que reduce sustancialmente las alternativas terapéuticas y hace que el pronóstico sea aún más reservado. La incidencia de TB-XDR es un indicador indirecto de falla en el manejo de los casos de TB-MDR. No existe un tratamiento estandarizado, como es el caso de los casos multirresistentes, se intenta combinar fármacos que preserven la sensibilidad, con la necesidad de asociar fármacos menos efectivos y, muchas veces, de alta toxicidad durante un tiempo que oscila entre los 18 y los 24 meses (Mellado Peña et al., 2018).

Los datos de la OMS para el año 2018 informan 490.000 nuevos casos de TB-MDR. De los casos de TB-MDR, el 4,1 % se caracterizó como resistencia primaria y el 19 % como resistencia adquirida. Entre los pacientes con enfermedad resistente, el número estimado de muertes en el mismo año fue de 240.000. Se diagnosticaron 110.000 casos con monorresistencia a la rifampicina. En cuanto a la monorresistencia a la isoniazida, existen datos entre 2008 y 2019 para 158 países. Entre todos los casos diagnosticados de la enfermedad, la tasa media de resistencia a este fármaco fue del 8,5% (7,3% con resistencia primaria y 14% con resistencia adquirida). En cuanto a la TB-XDR, se recopilaron datos de 91 países, que describen que, entre los casos diagnosticados de TB-MDR, el 6,2% tenía un perfil de resistencia extenso.

En Ecuador, en 2018, se diagnosticaron 1.044 casos de farmacorresistencia. De estos, 700 se clasificaron como resistencias primarias y 344 fueron casos de retratamiento (recaída o reingreso tras abandono). Considerando solo los casos que iniciaron tratamiento específico para enfermedad resistente, 193 (25,7%) fueron multirresistentes (Nicola-Salas et al., 2018)

A pesar de los esfuerzos por optimizar el diagnóstico de resistencia a los medicamentos antituberculosos, los casos de resistencia bacilar aún son mal diagnosticados y, en consecuencia, existen bajas tasas de tratamiento adecuado, lo que amenaza el control de la enfermedad, ciertamente, una de las principales causas del infradiagnóstico es la falta de disponibilidad de pruebas de sensibilidad en muchas regiones (Ugalde et al., 2019).

Mecanismos de acción y resistencia de los tuberculostáticos

El régimen de primera línea para el tratamiento de la TB consta de una fase intensiva que prevé el uso de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol durante dos meses y una fase de mantenimiento con el uso de rifampicina e isoniazida durante cuatro meses o durante siete meses en caso de afectación de los sistemas nervioso central y musculoesquelético, los fármacos alternativos más utilizados cuando no se puede utilizar el régimen de primera línea son los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. Como se mencionó, a pesar de que el tratamiento es efectivo para la curación bacteriológica, el progreso de la enfermedad persiste junto con el aumento en la detección de resistencias bacilares, lo que muchas veces ocurre debido a casos de tratamientos incompletos, dada su duración prolongada y la toxicidad de los medicamentos.

Se recomienda el uso de isoniazida no solo en el esquema de tratamiento de primera línea, sino también en esquemas de tratamiento de TB latente, es decir, tratamiento profiláctico en pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, de esta forma, la exposición al fármaco es considerablemente mayor. La isoniazida es un fármaco con alta actividad bactericida y excelente penetración intracelular, en cuanto a su mecanismo de acción, el fármaco se administra en forma de profármaco que penetra en el citoplasma de las micobacterias por difusión, pudiendo actuar únicamente sobre microorganismos en proceso activo de replicación, no actuando durante la fase estacionaria de crecimiento, para su actividad es necesario convertirlo en un fármaco activo a través de la enzima catalasa-peroxidasa, codificada por el gen *katG* (Rodríguez Hidalgo & Chimoy Tuñoque, 2017). Cuando está activo, interfiere con la síntesis de ácidos micólicos esenciales al inhibir la NADH-enoil-ACP-reductasa, que está codificada por el gen *inhA*, o la beta-cetoacil ACP sintetasa, codificada por el gen *kasA*. Diferentes mutaciones están asociadas a la resistencia a este fármaco, siendo las principales las presentes en los genes *kata*, *inhA*, *kasa* y *ahpC*.

La catalasa-peroxidasa como resultado de mutaciones en el gen *katG* es la alteración genética más común asociada con la resistencia a la isoniazida. Aunque ya se han descrito más de 100 mutaciones asociadas a este gen, la más frecuente es la S315T. Generalmente, las mutaciones en el gen *katG* causan un alto nivel de resistencia, mientras que las de *inhA* y *kasa* dan como resultado un bajo nivel de resistencia.

El objetivo de la rifampicina en *M. tuberculosis* es la subunidad beta de la ARN polimerasa. Al unirse, inhibe la elongación del ARN mensajero. Este fármaco actúa no sólo

sobre los bacilos con replicación activa, sino también sobre aquellos que se encuentran en un período estacionario de crecimiento. La mayoría de los aislamientos resistentes a este fármaco tienen mutaciones en el gen *rpoB*, que codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa. Así, se produce un cambio conformacional que determina una baja afinidad por el fármaco y, en consecuencia, el desarrollo de resistencia. En el 96% de los casos de resistencia, la mutación se localiza en una región de 81 pares de bases, entre los codones 507 a 533 del gen *rpoB*. Esta región se denomina región determinante de la resistencia a la rifampicina (RRDR). Puede haber resistencia cruzada entre la rifampicina y otras rifamicinas, sin embargo, algunas mutaciones en los codones 516, 518, 522, 529 y 533 están asociadas con un bajo nivel de resistencia a la rifampicina y sensibilidad a la rifabutina. También se debe mencionar que diferentes mutaciones resultan en diferentes niveles de resistencia, la mayoría de las cepas resistentes a la rifampicina también son resistentes a otros fármacos, en particular a la isoniazida, este es el fundamento para considerar la resistencia a la rifampicina como un indicador de MDR-TB (Caminero et al., 2018).

La pirazinamida tiene la característica de actuar sobre bacilos latentes en ambientes ácidos y en condiciones de baja tensión de oxígeno (ambiente intracelular o dentro de los granulomas). Es un análogo estructural de la nicotinamida administrado en forma de profármaco que necesita ser convertido en su forma activa, llamada ácido pirazinoico, por la enzima pirazinamidasa/nicotinamidasa (*pzase*) para ejercer una acción terapéutica. Esta enzima está codificada por el gen *pncA*. Se postula que el mecanismo de acción del fármaco es la ruptura de la membrana celular, inhibiendo el transporte transmembrana. Las mutaciones en el gen *pncA* son las más asociado con la resistencia a esta droga (Llerena et al., 2017).

El etambutol es activo contra los bacilos que se multiplican activamente, su mecanismo de acción es interferir en la biosíntesis de la pared celular de *M. tuberculosis*, ya que actúa sobre miembros del gen *embCAB*, que codifica la arabinofuranosil transferasa, implicada en la síntesis de los componentes de la pared celular. La mayoría de las mutaciones asociadas a la resistencia se localizan en el gen *embB*, concretamente en el codón 306. Sin embargo, existe divergencia en el papel de varias mutaciones situadas en esta región genómica, y su papel real en la resistencia al etambutol sigue siendo controvertido (Viñuelas-Bayón et al., 2017).

La estreptomicina fue el primer fármaco utilizado en el tratamiento de la TB. Actúa sobre la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 16S del ARN ribosomal, las mutaciones

en la proteína ribosomal S12 codificada por el gen *rpsL* se asocian con resistencia. Tales mutaciones alteran la estructura terciaria de la subunidad de ARN ribosomal 16S, lo que conduce a una reducción de la afinidad por el fármaco y un alto nivel de resistencia, las mutaciones en el gen *rrs*, que codifica la subunidad 16S del ARN ribosomal, se asocian con niveles moderados de resistencia y las del *gidb* confieren niveles bajos de resistencia, la mayoría de las mutaciones relacionadas con la resistencia ocurren en el gen *rpsL*.

Las fluoroquinolonas son antibióticos bactericidas que actúan sobre la topoisomerasa II (ADN girasa). Esta enzima es un tetrámero compuesto por dos subunidades A y dos subunidades B codificadas por los genes *gyra* y *gyrB* respectivamente, que tiene la función de catalizar el enrollamiento del ADN (TAKIFF et al., 1994). La mayoría de las mutaciones asociadas a la resistencia a este fármaco se localizan en una región conservada del gen *gyra*, siendo las posiciones Ala-90 y Asp-94 las más frecuentemente mutadas (Caminero et al., 2018).

Aunque distintas mutaciones en diferentes genes están asociadas con la resistencia a los medicamentos, existen varias cepas fenotípicamente resistentes que no tienen las mutaciones clásicas, desde un punto de vista clínico, basado en una mejor comprensión de los mecanismos de resistencia, es fundamental desarrollar y utilizar pruebas de sensibilidad diagnóstica precisas, sencillas, rápidas y económicas, hasta la fecha, las pruebas moleculares rápidas para la detección de resistencias han mostrado una alta sensibilidad solo para evaluación mutaciones asociadas a rifampicina he isoniazida.

Pruebas de sensibilidad tuberculostáticos

Dado que el avance de la resistencia de las micobacterias es una de las principales amenazas para el control de la TB, la mejora de las estrategias diagnósticas para la detección de la resistencia a los fármacos tuberculostáticos es una de las prioridades de la OMS, las pruebas cualitativas de susceptibilidad basadas en medios de cultivo sólidos o líquidos, denominadas fenotípicas, están actualmente avaladas por la OMS; además de pruebas moleculares, como Xpert MTB/RIF, realizadas en un sistema automatizado y “line probe assays” (LPA), realizadas en tiras.

Las pruebas fenotípicas evalúan el crecimiento del microorganismo en presencia del antibiótico bajo prueba y, como se mencionó, se pueden realizar en medios de cultivo sólidos o líquidos, se han descrito varios métodos en varios sistemas comerciales y no comerciales. Sin embargo, el método de la proporción generalmente se considera como una prueba de

referencia. Esta prueba se basa en la premisa de que menos del 1 % de los microorganismos en una población de micobacterias son resistentes a un fármaco en una concentración crítica (la concentración más baja capaz de inhibir más del 95 % de las cepas susceptibles), así, si más del 1% de los microorganismos son resistentes, la población puede ser considerada resistente a ese fármaco, los microorganismos deben inocularse en medios sin la presencia del fármaco y en otros que contengan una concentración fija del fármaco. Después de la incubación, se compara el número de colonias en cada tubo para evaluar la proporción de colonias resistentes, en medios líquidos, si se detecta crecimiento primero en el tubo sin presencia del fármaco, se considera que la población es sensible a ese fármaco (Poma et al., 2021).

Los resultados que utilizan las concentraciones críticas actualmente recomendadas son generalmente precisos y reproducibles para rifampicina e isoniazida, también son adecuados para fluoroquinolonas y aminoglucósidos de segunda línea, pero con menor nivel de evidencia, son menos reproducibles para etambutol y estreptomina, las pruebas para después de la incubación, se compara el número de colonias en cada tubo para evaluar la proporción de colonias resistentes, en medios líquidos, si se detecta crecimiento primero en el tubo sin presencia del fármaco, se considera que la población es sensible a ese fármaco (Martínez Rodríguez et al., 2021).

Una característica a tener en cuenta al interpretar los resultados de los métodos fenotípicos es la concentración crítica adoptada, que proporciona una clara distinción entre la población resistente y la sensible, si la concentración mínima inhibitoria (MIC) de los microorganismos sensibles y resistentes es muy cercana, el uso de la concentración crítica para la clasificación de la resistencia se vuelve problemático. La proporción de cepas con diferentes MIC presentes en la comunidad también afecta la precisión de la prueba, lo que dificulta la detección de cepas con un bajo nivel de resistencia. Además de estas consideraciones, también se debe mencionar que estas pruebas pueden demorar entre seis y ocho semanas en dar a conocer los resultados, ya que son más difíciles de realizar y no se distribuyen ampliamente.

Teniendo en cuenta esta deficiencia, el desarrollo y aplicación de estrategias para acceder a un diagnóstico rápido y eficaz de estos casos ha recibido una gran atención internacional, en este sentido, destacan las pruebas moleculares para la detección de resistencia a los tuberculostáticos, se trata de pruebas de fácil realización y obtención de resultados en menor tiempo en comparación con los métodos fenotípicos, basados en la premisa de que la

resistencia micobacteriana se produce por mutaciones en diferentes nucleótidos (Peña M. et al., 2018).

La prueba Genotype MTBDRplus (Hain Lifescience, GmbH, Alemania) es un LPA que está aprobado para su uso en muestras cultivadas en medios de cultivo sólidos o líquidos y también para ejecutarse directamente en muestras de pulmón, es capaz de identificar el complejo *M. tuberculosis*, además de detectar resistencias a rifampicina e isoniazida, en cuanto a la rifampicina, identifica las mutaciones más frecuentes en el gen *rpoB*, situado en la región RRDR, que engloba más del 95% de las mutaciones asociadas a la resistencia a este fármaco. En cuanto a la resistencia a la isoniazida, se investigan mutaciones en el codón 315 del gen *KatG*, responsable del 60 al 80% de los casos de resistencia de alto nivel y en 3 posiciones (-16, -15 y -8) del gen *inhA* que confieren resistencia de bajo nivel en 10 a 20% de los aislados resistentes a este fármaco.

Otro LPA desarrollado fue el Genotype MTBDRsl (Hain Lifescience, GmbH, Alemania). Su primera versión (1.0) permitió el diagnóstico de resistencia a fluoroquinolonas (ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino), aminoglucósidos de segunda línea (amikacina, kanamicina y capreomicina) y al etambutol, la resistencia a las fluoroquinolonas se investigó evaluando las regiones ubicadas en los codones 85 a 96 del gen *gyrA*. Las mutaciones en este gen abarcan el 70 % de las cepas resistentes a este fármaco, sin embargo, es posible que no reflejen resistencia a fármacos de nueva generación como la moxifloxacina, para evaluar la resistencia a aminoglucósidos de segunda línea se evaluaron los codones 1401, 1402 y 1484 del gen *rrs*, los cuales contienen mutaciones asociadas a diferentes fenotipos de resistencia, la resistencia al etambutol se investigó a través del codón 306 del gen *embB*, ya que las mutaciones en este codón están asociadas con el 55% de las cepas resistentes (Leyva Rojas et al., 2019).

La prueba Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EE. UU.) es una prueba molecular rápida realizada en cartuchos que proporciona simultáneamente el diagnóstico de TB al realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y el perfil de sensibilidad a la rifampicina en 2 horas. Es una prueba automatizada fácil de realizar que se puede realizar directamente a partir de muestras de esputo, el perfil de resistencia a la rifampicina se basa en la detección de mutaciones en la región RRDR del gen *rpoB* (Vargas-Ponce et al., 2021).

Las pruebas moleculares detectan microorganismos viables y no viables. Por lo tanto, no deben usarse para monitorear la respuesta al tratamiento, ya que los resultados positivos no necesariamente implican actividad de la enfermedad. Las pruebas fenotípicas todavía se consideran el estándar de oro para detectar la resistencia a los medicamentos. Sin embargo, es importante mencionar que las cepas de Tuberculosis *M.* sufren un proceso de evolución durante el tratamiento y, como esta microevolución es dinámica, da lugar a la presencia de diferentes subpoblaciones con diferentes perfiles de mutaciones asociadas a la resistencia, esta diversidad en cada paciente puede influir en el desempeño de las pruebas tanto fenotípicas como moleculares, y debe ser considerada al interpretar resultados que pueden no corresponder a resistencia clínica, podría ocurrir un aumento en la precisión de los métodos fenotípicos si se evaluaran diferentes concentraciones de fármacos por separado, con el fin de cuantificar los niveles de resistencia (Serrano, 2017).

La falla en la detección de resistencia por pruebas moleculares puede ocurrir debido a la baja concentración de material genético en la muestra, como ocurre en la evaluación de muestras con baciloscopía negativa o cuando las mutaciones asociadas a la resistencia se localizan en regiones del genoma que no son evaluadas por la prueba, hecho que contribuye a las diferencias geográficas en la sensibilidad de cada prueba. Detecciones inapropiadas de resistencia pueden ocurrir en presencia de mutaciones silenciosas en la región evaluada, es decir, no hay modificación de proteínas codificadas y, en consecuencia, no hay relación entre la mutación y la resistencia fenotípica (Catalán & Herlinda, 2019).

Así, cabe mencionar la posibilidad de resultados discrepantes entre las pruebas fenotípicas y moleculares, lo que puede conducir a conductas inadecuadas, ya sea en el mantenimiento de un régimen de primera línea en casos de enfermedad resistente a los medicamentos o en el uso de tratamientos de segunda línea con mayor potencial de toxicidad y mayor duración en pacientes con enfermedad sensible a los principales fármacos. También es claro que, aunque la mayoría de los genes asociados con la resistencia a los medicamentos ya están identificados, la comprensión de la resistencia bacilar a nivel genético sigue siendo incompleta, lo que dificulta la aplicación e interpretación de las pruebas moleculares, los métodos precisos para detectar la diversidad genómica de *M. tuberculosis* son cruciales para evaluar no solo la implementación de nuevas estrategias diagnósticas más precisas, así como para la evaluación de nuevos fármacos y vacunas (Leyes et al., 2020).

Causas de la tuberculosis resistente a los medicamentos

Se puede producir tuberculosis resistente a los medicamentos cuando los medicamentos que se usan para tratar la tuberculosis se utilizan o se administran de manera incorrecta. Algunos ejemplos de mal uso o administración incorrecta son:

- Cuando las personas no terminan la tanda completa del tratamiento para la tuberculosis.
- Cuando los proveedores de atención médica recetan un tratamiento inadecuado (dosis o tiempo de tratamiento inadecuado).
- Cuando los medicamentos para el tratamiento adecuado no están disponibles.
- Cuando los medicamentos son de mala calidad.

La tuberculosis resistente a los medicamentos es más común en las personas que:

- No toman sus medicamentos para la tuberculosis regularmente.
- No toman todos sus medicamentos para la tuberculosis.
- Vuelven a tener enfermedad de tuberculosis después de haber recibido tratamiento para esa afección en el pasado.
- Proviene de regiones del mundo donde la tuberculosis resistente a los medicamentos es común.
- Han pasado tiempo con alguien que se sabe que tiene enfermedad de tuberculosis resistente a los medicamentos.

Factores de riesgo de la resistencia

Las situaciones de riesgo de resistencia incluyen: antecedentes de tratamiento para la TB, que se caracteriza por un tratamiento administrado durante al menos 30 días o fracaso del tratamiento, definido por la persistencia de esputo positivo al final del tratamiento o situaciones de esputo fuertemente positivo al inicio del tratamiento con mantenimiento de esta situación al cuarto mes o incluso positividad inicial de la baciloscopia seguida de negativa y nueva positividad durante dos meses consecutivos, a partir del cuarto mes de tratamiento. Además de estas situaciones, los contactos de casos de TB-MDR, pacientes inmunocomprometidos, profesionales de la salud, población de la calle, población carcelaria, residentes en instituciones de larga estancia y población indígena (Peña M. et al., 2017).

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

“El presente trabajo referente a los Factores socioculturales asociados a la resistencia del tratamiento antifímico, se establece como un proceso de revisión bibliográfico, denominado investigación documental con enfoque descriptivo, para su elaboración se recopiló información de literaturas científicas que fueron llevadas a cabo en los últimos 5 años de las cuales se obtuvo datos relevantes para describir la problemática planteada.”

Diseño de la Revisión Bibliográfica:

Como se ha mencionado, dentro de la investigación se ha seleccionado publicaciones de primera fuente de los últimos cinco años, con la finalidad de entregar conceptos actualizados sobre la problemática. Además, se ha tomado en consideración casos reales de distintos contextos para identificar cómo se debe brindar atención de enfermería al neonato que tiende a sufrir los efectos de la abstinencia.

Esto ha partido desde la elaboración de un árbol de problemas donde se puede identificar cuáles son las causas y consecuencias de la problemática, para obtener una orientación en la elaboración de este documento.

Para la obtención de información se partió en una revisión sistemática de diferentes fuentes y base de datos con la finalidad de describir la problemática en concreto y cada una de sus variables. Para la búsqueda se usaron palabras claves como: Tuberculosis, resistencia, factores asociados y medicamentos, los filtros que se usaron para el desarrollo de la investigación fueron los siguientes: estudios desde año 2017 hasta la actualidad y estudios de idioma español e inglés (traducidos al español).

CAPÍTULO 4

DESARROLLO

Revisando la bibliografía para la realización de este trabajo encontramos factores comunes en los que coinciden diferentes autores, los cuales explicaremos en el desarrollo de este trabajo.

Barrientos-Adrian et al. (2020), realizaron una revisión de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de MDR-TB. Concluyeron que los factores más importantes son la falta de adherencia del paciente al tratamiento prescrito y el tratamiento inadecuado, además de estos, intervienen otros factores como el abuso de drogas, el alcoholismo, la pobreza, las personas sin hogar y la falta de evaluación de los indicadores del programa (especialmente la tasa de curación). Si a esto le sumamos la propagación de la Tuberculosis Multirresistente (MDR-TB) entendemos que esta constituye una amenaza mayor para el control de la resistencia al tratamiento antifímico en todo el mundo.

Un estudio de Toscano Guerra (2018), sobre factores asociados al tratamiento inadecuado en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente, permitió conocer otros factores influyentes que son: la no adherencia al tratamiento, la pobreza extrema, la intolerancia a los medicamentos, la falta de medicación, dos o más tratamientos previos, lesiones radiológicas bilaterales y grandes cavidades pulmonares y alcoholismo, la no adherencia al tratamiento, factor que se relaciona con el uso de medicamentos en general asociado a un tratamiento inadecuado

En la MDR-TB, Ccarhuaypiña Chauca y Molina Crispín (2021), los factores de riesgo identificados fueron el tratamiento previo o la recaída, habitar en de regiones con alta incidencia de tuberculosis, antecedentes de encarcelamiento, personas sin hogar y enfermedades inmunosupresoras como el VIH.

La pobreza extrema es una variable que se repite y se identifica en varias encuestas. El nivel socioeconómico bajo, la vivienda precaria, vivir solo, la falta de trabajo estable y el desempleo influyen en la aparición de resistencia al tratamiento antifímico (Reyes Zarazú, 2019). Estas condiciones también son citadas como asociadas al abandono del tratamiento de la tuberculosis. De acuerdo con este estudio, la falta de medicación ocurre con frecuencia en los servicios de salud y se intenta minimizar el problema remitiendo al paciente para que reciba la medicación en otro lugar o regrese otro día, pudiendo entonces abandonar el tratamiento o

volverse irregular. La falta de atención se denomina falla del servicio y falta de mejoría clínica en otros estudios. Esta investigación también confirmó el factor de tratamientos previos, como asociado al abandono del tratamiento de la tuberculosis.

Otro estudio publicado por Mercado Michel y Vasquez Michel (2018), identificó los siguientes factores asociados con la MDR-TB:

- diagnóstico previo de tuberculosis;
- esputo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes;
- Etnicidad asiática/de islas del Pacífico;
- permanecer en los EE. UU. por menos de 5 años al momento del diagnóstico o muerte del paciente.

La OMS, en unas recomendaciones publicadas en 2018, afirma que la resistencia a los fármacos antibacilares está asociada en gran medida a tratamientos previos, en pacientes previamente tratados, la probabilidad de cualquier resistencia es cuatro veces mayor y la de resistencia a múltiples fármacos es diez veces mayor que en pacientes no tratados previamente.

En un estudio establecido por Valenzuela Huamán (2021) identificó factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a los medicamentos antibacilares, con base en una revisión de varios estudios. Así, los factores socioculturales presentados fueron:

- Aspectos sociodemográficos
- Consumo de drogas
- Aspectos directamente relacionados con la atención de los servicios de salud
- La asociación de la TB con la ocurrencia de otras enfermedades, principalmente enfermedades crónicas no transmisibles o infecciones crónicas transmisibles
- Aspectos relacionados con el cuidado de la salud

Cabe señalar que, de acuerdo con las recomendaciones del Valenzuela Huamán (2021), es necesario considerar una evaluación del riesgo de resistencia a los medicamentos antibacilares y, si el riesgo se considera significativo, pruebas moleculares urgentes para se debe realizar resistencia a la rifampicina, también recomienda que la respuesta al tratamiento debe ser monitoreada de cerca en pacientes con mayor riesgo de resistencia, si no hay mejoras clínicas, o si los cultivos siguen siendo positivos después de cuatro meses de tratamiento, se debe sospechar resistencia a los fármacos antibacilares y se debe revisar el tratamiento, la resistencia al tratamiento antifímico puede llevar al abandono del mismo (Castillo Cruz 2018).

Hay varios factores asociados con el abandono del tratamiento que nos parecen importantes: todo abandono de tratamiento puede llevar a resistencia del tratamiento antifímico, por lo que los exponemos en su condición de factores sociales y culturales.

Factor 1: aspectos sociodemográficos interfieren en la adherencia al tratamiento.

Los pacientes varones abandonan el tratamiento con más frecuencia que las mujeres, con diferencias estadísticamente significativas. Los grupos de edad asociados al abandono del tratamiento se encuentran en el rango de 30 a 39 años, con una edad media de 34,4 y una mediana de 32,5, desde 20 a 62 años. Cabe señalar que, en los países en desarrollo, el 80% de los resultados tienen entre 15 y 59 años; están, por lo tanto, en el rango de mayor productividad social. La TB afecta principalmente a una población económicamente activa, especialmente los hombres en edad de trabajar, lo que provoca un retraso en el crecimiento económico, perjudicando el desarrollo de la sociedad, generando más pobreza y exclusión social (Rivera et al., 2019)

El análisis de la escolaridad del paciente muestra que el analfabetismo y la escolaridad inferior a la secundaria se relacionan con una mayor probabilidad de abandono del tratamiento. Intereses en el tratamiento y la información insuficiente sobre el tratamiento proporcionado por el trabajador de salud son importantes. Otros factores que también conducen al abandono del tratamiento son vivir lejos del centro de salud, no tener el tiempo necesario para buscar tratamiento, habitar en el seno de una familia disfuncional.

Similares a este estudio fueron los resultados de la investigación (¿?) que reafirman la asociación de la deserción del tratamiento con baja escolaridad, falta de apoyo familiar y falta de orientación en el uso de los servicios de salud.

Factor 2: consumo de drogas. Uno de los principales motivos de abandono del tratamiento de la TB está asociado al consumo de drogas, en particular el consumo de alcohol y a fumar. La TB pulmonar se asocia con alcoholismo y tabaquismo en 20,6%, con tabaquismo en 19,8%, con alcoholismo en 16,6%. Los usuarios de drogas ilícitas corresponden al 15% del total de pacientes ($p=0,002$), refiriéndose el 33% al consumo de marihuana, el 29% a cocaína inhalada, el 17% a intoxicación por cocaína y el 11% a crack. En la mayoría de estos estudios se puede observar que el consumo de alcohol es el factor más presente en los pacientes con TB, llevándolos a abandonar el tratamiento, es relevante que el uso diario de alcohol es un factor de riesgo para el abandono del tratamiento y un factor relacionado con la TB pulmonar, respectivamente. El riesgo de TB activa aumenta considerablemente en personas que beben

más de 40 g de alcohol al día y/o tienen un trastorno por consumo de alcohol (Jonis Jiménez & Guzmán Reinoso, 2021).

Factor 3: aspectos directamente relacionados con la atención de los servicios de salud y el trato educativo. El tratamiento previo de TB está relacionado con el abandono. Incluso en los casos de pacientes que participan de grupos educativos en la sala de espera, el antecedente de hospitalización previa se asocia en el 31,3%, con $p=0,004$. Una evaluación de la secuencia de reinicio del tratamiento muestra una reiteración, con una alta tasa de abandono del 63%. El reingreso se produjo por búsqueda espontánea o derivación a otros servicios, entre los reingresados por abandono previo, el 85,25% eran pacientes con tuberculosis pulmonar, el 8,3% extrapulmonar y el 6,5% presentaba ambas formas. En los pacientes con antecedentes de abandono previo de TB, la densidad de abandono fue casi tres veces mayor que en los considerados. El hecho de abandonar tratamientos previos trae una razón de probabilidad de abandono de 1,37; en un intervalo de confianza del 95%.

Existen relaciones entre el fracaso del tratamiento de la TB y el tratamiento previo y la resistencia a dos o más fármacos antituberculosos. El tratamiento con medicamentos apropiados y el seguimiento de los pacientes hasta la curación son métodos simples y rentables para prevenir la aparición de cepas de bacilos resistentes a los medicamentos (Yupanqui Tuanama, 2020).

Factor 4: la asociación de la TB con la ocurrencia de otras enfermedades, principalmente crónicas transmisibles y no transmisibles. Asociación de TBC pulmonar con diabetes mellitus 8,7%, con contacto directo o con enfermedades sanitarias 10,3% y con neumonía no tratada 6,3%. La prevalencia de la diabetes y la coinfección TB/VIH al 8,2 % y al 16,2 %, respectivamente; esta última vez hubo un descenso, del 20,7% al 12,9%. En el 41% de los pacientes tuberculosos con registro de serología para VIH, el 12,95% fueron seropositivos sin diferencia en la forma clínica de TB. Como patología asociada a la TB, merece destacarse el VIH, con un 26,9% de pacientes con antecedente de abandono ($p<0,0013$). La presencia de un factor de riesgo para el VIH fue relatada por el 15% de los pacientes, de los cuales el 73% abandonó el tratamiento lo cual puede convertirse en abandono adicionalmente, del tratamiento antirretroviral con la consecuente resistencia a este también.

La relación con el retratamiento por abandono y la coinfección VIH/TB, antecedentes de alcoholismo y hospitalización por complicaciones fue corroborada en otros estudios (Bravo Vélchez, 2021), aún con la recomendación de realizar pruebas de detección del VIH en los

casos de TB, estas se realizaron en menos de la mitad de los pacientes, con el agravante de que el SIDA fue la principal causa de muerte entre los pacientes. Por lo tanto, estas personas deben ser priorizadas para recibir asistencia en los programas de control de la TB.

Factor 5: aspectos relacionados con el cuidado de la salud. La humanización de la relación de los profesionales de la salud con el usuario puede contribuir como factor de adhesión. Con respecto a los profesionales de la salud, los pacientes consideran insuficiente la información sobre el trato brindado por el personal de salud. El horario inadecuado, establecido para recibir un medicamento, se relaciona con mayor probabilidad de abandono. Como las rutinas de atención someten a los actores a colas, horarios inflexibles y llenado de formularios que hacen inviable un servicio fluido y de calidad, se destaca que el cumplimiento de los horarios de atención por parte de los profesionales se refleja en la calidad del examen clínico y en la interacción con el cliente, sin tratamiento previo, se destacan: falta de orientación (24,1%), falta de programación de retornos (13,0%), retiro temprano de la medicación por parte del profesional (12,0%), dosis por debajo del nivel indicado (2,8%). y hospitalización (1,9%). Estos resultados muestran el poco interés del profesional en la adherencia del paciente al tratamiento y puede deberse al síndrome de burnout en los profesionales de salud. Es importante que la práctica que cada profesional realiza sea llevada a la reflexión para que cada uno(a) se pueda preguntar si es que la rutina de los tiempos actuales ha hecho que se olvide la humanidad, o si es que verdaderamente el hecho de ser profesional en Enfermería llena la razón de ser como persona. O si es que estamos trabajando en esta profesión por una finalidad solo de recursos. Todas estas y otras preguntas podrían en algún momento obligar a poner las barbas en remojo sobre la práctica actual; ella puede hacer que al menos se tenga consciencia de lo que está sucediendo. La falta de interacción y mala comunicación entre el paciente y el profesional de la salud conducen a una menor adherencia al tratamiento, por ejemplo, la falta de información integral sobre la TB, sus causas y transmisión, y la falta de actividades en la sala de espera. La adherencia al tratamiento está relacionada también con la actuación de un equipo multidisciplinario completo en el Programa de Control de la Tuberculosis.

Debe cambiarse una perspectiva sobre la búsqueda de la adherencia del paciente al tratamiento, los profesionales deben buscar conocer y comprender las perspectivas de los pacientes sobre la adherencia y también sus comportamientos, este cambio se vuelve esencial para la adherencia de la persona al tratamiento a través de la interacción.

Una interacción es una parte esencial de la atención, este, a su vez, es el objeto de la disciplina de enfermería. La apropiación de un enfoque de atención interactivo puede permitir una mayor participación de las personas con TB y una responsabilidad individual y profesional para no abandonar los tratamientos. Al iniciar el tratamiento, la persona con TB debe recibir información detallada sobre su diagnóstico, el método utilizado para llegar a él, las razones de un tratamiento en particular, las posibles reacciones adversas y las consecuencias de la irregularidad del tratamiento, se debe desarrollar al menos una sesión educativa sobre sus derechos, al ingresar y al salir del alta, la cual debe ser vista como una oportunidad para que cada ex paciente se convierta potencialmente en un agente comunitario de salud. Esto corrobora la necesidad de involucramiento y compromiso de los profesionales de salud/enfermería en un cuidado más interactivo(Mejia Villavicencio, 2021).

La discusión de estos factores sirve de alerta a los profesionales en el sentido de la necesidad de una anamnesis detallada, con el objetivo de investigar los principales factores asociados a la TB y adherencia al tratamiento.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

Por lo anteriormente expuesto podemos concluir que:

- A lo largo de la investigación se lograron identificar varios factores sociales que influyen en la resistencia al tratamiento antifímico, tales como factores sociodemográficos, consumo de drogas, atención de los servicios de salud y el trato docente. La asociación de la TB con la ocurrencia de estos factores y la presencia de otras enfermedades crónicas influye directamente con la resistencia al tratamiento de la tuberculosis, por lo que es importante reconocerlos para así poder evitarlos.
- En este presente proyecto de investigación se logró determinar los factores que inducen al abandono del tratamiento ingresadas en el programa de prevención y control de Tuberculosis. Los factores sociales: Tenemos a los adultos jóvenes comprendido entre los 20 y 40 años de edad, de sexo masculino (95%).
- En los factores sociales y económicos se logró evidenciar que la gran mayoría de la población si mantiene un ingreso económico para asistir a la institución, así mismo tienen un bajo recurso económico para la trasladación a la unidad de salud, índice del cual fue expuesto para el abandono del tratamiento. En cuanto a los factores sociales se logró evidenciar los pacientes que no mantuvieron apoyo sea familiar y social son los que no continuaron con el tratamiento. De acuerdo al objetivo sobre el factor educativo, los resultados obtenidos nos ayudaron evidencia que los pacientes no obtuvieron la información necesaria el cual afecto para la continuación de su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez Calderón, D. (2019). Detección de mutaciones en rpoB relacionadas a rifampicina-resistencia en aislamientos clínicos de Mycobacterium tuberculosis a través de un ensayo simple y de bajo costo basado en High Resolution Melting Analysis. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/6591>
- Álvarez-López, D. I., Almada-Balderrama, J. A., Espinoza-Molina, M. P., & Álvarez-Hernández, G. (2020). Calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con tuberculosis pulmonar. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 79(2), 87-93.
- Antolínez-Figueroa, C., Jiménez-Chala, E.-A., Caguazango-Atiz, P.-C., Urrego-Parra, H. N., Cantor-Cutiva, L.-C., & Muñoz-Sánchez, A.-I. (2022). Conocimientos, actitudes y prácticas en pacientes con tuberculosis: Una revisión sistemática de literatura. *Revista de Investigación e Innovación en Ciencias de la Salud*, 4(1), press-press. <https://doi.org/10.46634/riics.77>
- Ascarza Saldaña, J. C. (2018). Baciloscopía al inicio del tratamiento anti-tuberculoso como factor pronóstico de la condición de egreso de pacientes con tuberculosis pulmonar tratados en el Hospital Cayetano Heredia en el período 1973-2012. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/1509>
- Barrientos-Adrian, K. Y., Flores Gracia, J., Amelia-Molina, C., Venegas-Barrera, C., Guevara-Guerrero, G., Rendón, A., Barrientos-Adrian, K. Y., Flores Gracia, J., Amelia-Molina, C., Venegas-Barrera, C., Guevara-Guerrero, G., & Rendón, A. (2020). Análisis in silico de algunas mutaciones presentes en el gen pncA de Mycobacterium tuberculosis. *Acta universitaria*, 30. <https://doi.org/10.15174/au.2020.2816>
- Bravo Vélchez, E. (2021). Factores de riesgo asociados al abandono del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar en el hospital regional de Huacho, 2018. Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión. <http://repositorio.unjfsc.edu.pe/handle/UNJFSC/4457>
- Briones, J. A. M., & Romero, A. E. B. (2021). RESISTENCIA DE ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA FRENTE A OTROS ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES ADULTOS CON TUBERCULOSIS. *Revista científica CURAE*, 4(2), 1-11. <https://doi.org/10.26495/curae.v4i2.2064>

- Caminero, J. A., Caylá, J. A., García-García, J.-M., García-Pérez, F. J., Palacios, J. J., & Ruiz-Manzano, J. (2018). Comentarios a la normativa SEPAR de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch. bronconeumol.* (Ed. impr.), 298-298.
- Caminero, J. A., García-García, J.-M., Caylá, J. A., García-Pérez, F. J., Palacios, J. J., & Ruiz-Manzano, J. (2020). Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Archivos de Bronconeumología*, 56(8), 514-521. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.021>
- Castillo Cruz, L. B. (2018). Quimioprofilaxis como factor de riesgo para resistencia primaria a Isoniacida en personas con diagnóstico Tuberculosis Pulmonar Región La Libertad 2007-2012. Universidad Nacional de Trujillo.
<http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/11606>
- Catalán, S., & Herlinda, J. (2019). Patrones de resistencia a antifímicos en los pacientes diagnosticados con tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.
<http://repositorio.pediatria.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/139>
- Ccarhuaypiña Chauca, M., & Molina Crispín, E. (2021). Características de la resistencia de los medicamentos antituberculosos en los pacientes del Hospital Docente Médico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión-Huancayo-2021 [Thesis, Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt].
<http://repositorio.uoosevelt.edu.pe/handle/ROOSEVELT/408>
- Dominguez Azto, N. M. (2021). Proceso de atención en enfermería en paciente con tuberculosis pulmonar en la Posta Naval de Ventanilla-2020. Universidad Peruana Los Andes. <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/2069>
- Flores Celedonio, J. E. (2019). PERCEPCION SOBRE CALIDAD DE CUIDADOS DE ENFERMERIA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL SAN JUAN BAUTISTA, HUARAL 2019. Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión.
<http://repositorio.unjfsc.edu.pe/handle/UNJFSC/3587>
- Gómez-Tangarife, V. J., Gómez-Restrepo, A. J., Robledo-Restrepo, J., & Hernández-Sarmiento, J. M. (2018). Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: Contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. *Revista de Salud Pública*, 20, 491-497. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n4.50575>
- Hidalgo, L. A. R., Sánchez, G. E. A., & Tuñoque, C. A. C. (2017). Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los antimicrobianos en la población del Seguro Social

- de Salud (Essalud)—Región La Libertad- Perú. *Revista Médica de Trujillo*, 12(4), Article 4. <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1651>
- Huaman Boza, J. J., & Ochoa Luna, E. C. (2019). “EFECTIVIDAD DE UNA INTERVENCIÓN EDUCATIVA SOBRE NIVEL DE CONOCIMIENTO Y ADHERENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL CENTRO DE SALUD SAN MIGUEL- OCTUBRE, 2018”. Universidad Privada Norbert Wiener. <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/3000>
- Huansi Panduro, L. K. (2018). Cuidados de enfermería en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Repositorio Institucional - UIGV*. <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/2514>
- Jonis Jiménez, M., & Guzmán Reinoso, R. S. (2021). Depresión como factor asociado al abandono y a la mala adherencia del tratamiento en pacientes TB sensibles del Centro Materno Infantil Buenos Aires de Villa de Chorrillos en el periodo 2016-2020. *Repositorio institucional - URP*. <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3786>
- Leyes, F. J. R.-M., Ortega, L. A., Sarmiento, M. G., & Serrano, R. M. (2020). Perfil de resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos antituberculosos de primera línea y sus combinaciones. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 72(2), 1-16.
- Leyva Rojas, K. M., Luaces Ledea, R., Riverón Proenza, I., Osorio Salerno, E., González Leyva, M., Leyva Rojas, K. M., Luaces Ledea, R., Riverón Proenza, I., Osorio Salerno, E., & González Leyva, M. (2019). Multidrogo resistencia en tuberculosis. Presentación de un caso. *Correo Científico Médico*, 23(4), 1473-1482.
- Llerena, C., Medina, R., Llerena, C., & Medina, R. (2017). Descripción de las mutaciones de *Mycobacterium tuberculosis* que confieren resistencia a rifampicina e isoniazida detectadas mediante GenoType(r) MTBDR plus V.2 en Colombia. *Biomédica*, 37(1), 28-33. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3174>
- Martínez Rodríguez, I. M., Díaz Rodríguez, R., Rodríguez Bertheau, A. M., Martínez Rodríguez, I. M., Díaz Rodríguez, R., & Rodríguez Bertheau, A. M. (2021). La tuberculosis, desde un problema de salud hasta un arma biológica. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 50(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572021000100028&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Mejía Villavicencio, D. (2021). Factores de riesgo asociados al abandono del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar. Hospital Santa Rosa 2017- 2020. *Repositorio Institucional - UCV*. <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/75004>

- Mellado Peña, M. J., Santiago García, B., Baquero-Artigao, F., Moreno Pérez, D., Piñeiro Pérez, R., Méndez Echevarría, A., Ramos Amador, J. T., Gómez-Pastrana Durán, D., & Noguera Julian, A. (2018). Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *Anales de Pediatría*, 88(1), 52.e1-52.e12.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.013>
- Mendoza Gil, M. (2018). “Apoyo social percibido y calidad de vida en pacientes con tuberculosis Mdr del Centro Materno Infantil el Progreso. Carabayllo, 2018”. Universidad César Vallejo. <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/18100>
- Mercado Michel, B. G., & Vasquez Michel, A. (2018). Estandarización de la PCR en tiempo real por análisis de curvas melting para la detección de tuberculosis drogoresistente. *Revista CON-CIENCIA*, 6(2), 111-122.
- Molina-Chailán, P., Mendoza-Parra, S., Sáez C., K., Cabrera F., S., Molina-Chailán, P., Mendoza-Parra, S., Sáez C., K., & Cabrera F., S. (2020). Perfil biopsicosocial del paciente con tuberculosis y factores asociados a la adherencia terapéutica+. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 36(2), 100-108. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482020000200100>
- Nicola-Salas, E., Morey-León, G., Villacís-Alvarado, N., & Chóez, J. S. (2018). Análisis genético de la resistencia a isoniácida en cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. *Revista Ecuatoriana de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud Pública*, 2(2), Article 2. <https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/104>
- Peña M., C., Farga C., V., Peña M., C., & Farga C., V. (2017). Avances en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 33(2), 137-141. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482017000200137>
- Peña M., C., Herrera M., T., Ruiz L., N., Arias M., F., Peña M., C., Herrera M., T., Ruiz L., N., & Arias M., F. (2018). Manejo clínico y programático de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 34(2), 122-128. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482018000200122>
- Peralta, Y. T. G. de, Texidor, Y. G., Guillan, J. R. G., Digón, S. S., & Alba, N. L. (2020). Aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar en la provincia de Santiago de Cuba. *MediSan*, 24(01), 29-41.
- Poma, W. C. B., Salazar, J. C. J., Mendoza, R. A. R., & Guzmán, M. E. B. (2021). Infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 5(Extra 1 (Número Especial 1)), 82-90.

- Porras Carhuanchu, A. L. (2018). “Adherencia al tratamiento y su relación con la funcionalidad familiar en pacientes con tuberculosis en el Centro de salud materno infantil Dr. Enrique Martín Altuna-2018”. Universidad César Vallejo.
<https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/18118>
- Quispe Pérez, G. I. (2018). Adherencia terapéutica y factores condicionantes en su cumplimiento en pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en la Microred la Palma, Ica diciembre 2017. <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2843751>
- Requena-Herrera, M. P., Bedoya-Ismodes, E. O., Vitorino, J. A., Soto, A., Requena-Herrera, M. P., Bedoya-Ismodes, E. O., Vitorino, J. A., & Soto, A. (2019). Salud mental como predictor de egreso en pacientes con tuberculosis atendidos en centros de alta incidencia. Lima, Perú. 2015-2017. *Revista chilena de infectología*, 36(6), 723-731.
<https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000600723>
- Reyes Zarazú, K. S. (2019). Factores de riesgo socioeconómicos asociados al abandono del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en un centro de salud de Los Olivos durante el periodo 2016-2018. Repositorio Institucional - URP.
<http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/2279>
- Rivera, O., Benites, S., Mendigure, J., Bonilla, C. A., Rivera, O., Benites, S., Mendigure, J., & Bonilla, C. A. (2019). Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: Factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú. *Biomédica*, 39, 44-57. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4564>
- Rodríguez Hidalgo, L. A., & Chimoy Tuñoque, C. (2017). Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar en establecimiento penitenciario de varones de Trujillo—Perú. *Acta Médica Peruana*, 34(3), 182-187.
- Ruiz Caballero, D. C. (2021). Calidad de atención por teleconsulta y satisfacción desde la percepción del paciente con tuberculosis drogorresistente en tiempos COVID-19. Repositorio Institucional - UCV.
<https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/58011>
- Ruiz Martín Leyes, F. J., Arzuza Ortega, L., Guerra Sarmiento, M., Parga Lozano, C. H., Calonge-Solano, C. D., Ruiz Martín Leyes, F. J., Arzuza Ortega, L., Guerra Sarmiento, M., Parga Lozano, C. H., & Calonge-Solano, C. D. (2021). Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a quinolonas y fármacos inyectables en el departamento del Atlántico, 2013-2016. *Revista Cubana de Salud Pública*, 47(2).
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-34662021000200016&lng=es&nrm=iso&tlng=pt

- Ruiz, S. G. (2019). Diversidad genética de *M. bovis* del ganado en México y Polimorfismo de Nucleótido Único (SNP) asociado a resistencia natural a la tuberculosis. <http://ri-ng.uaq.mx/handle/123456789/1621>
- Santiago Cuesta, J. (2019). Asociación entre poimorfismos en genes que codifican bombas de expulsión tipo ABC y su nivel de expresión con la resistencia a levofloxacin en aislamientos clínicos de *Mycobacterium tuberculosis* MDR y XDR. Medellín, Colombia. 2017-2018. <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/4671>
- Serrano, A. G. (2017). Nuevos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis. *MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*, 27, 11.
- Soto Cabezas, M. G., Munayco Escate, C. V., Escalante Maldonado, O., Valencia Torres, E., Arica Gutiérrez, J., & Yagui Moscoso, M. J. A. (2020). Perfil epidemiológico de la tuberculosis extensivamente resistente en el Perú, 2013-2015. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, e29. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.29>
- Toscano Guerra, E. M. (2018). Detección de ácido pirazinoico como biomarcador de resistencia a pirazinamida en *Mycobacterium tuberculosis* mediante dos inmunoensayos empleando nanopartículas magnéticas, tmRNA y RpsA. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/7298>
- Ugalde, M. A. C., Cañarte, F. M. F., Barre, J. R. Z., Castro, C. V. R., Nazareno, C. V. A., & Andrade, E. A. S. (2019). Apoyo familiar en la adherencia al tratamiento de pacientes con tuberculosis. *Dominio de las Ciencias*, 5(1), 54-68.
- Valenzuela Huamán, C. J. (2021). Factores asociados a la resistencia bacteriana en pacientes internos de Medicina C del Hospital Regional del Cusco, 2018. <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/4214>
- Vallejos Sánchez, K. J. (2018). Evaluación de la interacción de la proteína ribosomal S1 de *Mycobacterium tuberculosis* con el ácido pirazinoico y su posible relación con el mecanismo de resistencia a la pirazinamida. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/7046>
- Vargas-Ponce, K. G., Trujillo-Valencia, C. L., Saravia-Ruiz, T., Salas-López, J. A., Llanos-Tejada, F. K., Vargas-Ponce, K. G., Trujillo-Valencia, C. L., Saravia-Ruiz, T., Salas-López, J. A., & Llanos-Tejada, F. K. (2021). Mutaciones genéticas que confieren resistencia a Isoniacida en pacientes con tuberculosis en Lima Centro, Perú 2017-2018. *Acta Médica Peruana*, 38(2), 151-153. <https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1892>

Viñuelas-Bayón, J., Vitoria, M. A., & Samper, S. (2017). Diagnóstico rápido de la tuberculosis. Detección de mecanismos de resistencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(8), 520-528. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.015>

Yupanqui Tuanama, M. del P. (2020). Factores de riesgo asociados al abandono del tratamiento en los pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Madre Teresa de Calcuta, El Agustino 2018. <http://repositorio.unac.edu.pe/handle/20.500.12952/5890>