



DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Mecanismo de fármaco resistencia de la mycobacteria tuberculosis y la prevalencia de la multidrogo resistencia en población carcelaria

Mechanism of drug resistance of mycobacteria tuberculosis and the prevalence of multidrug resistance in the prison population

Mecanismo de resistência medicamentosa da micobactéria tuberculose e prevalência de multirresistência na população carcerária

Luis Wilfrido Parrales-Chele ^I

Parrales-luis@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2576-474X>

José Manuel Piguave-Reyes ^{II}

Piguave-jose@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6181-0555>

Correspondencia: Parrales-luis@hotmail.com

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 26/11/2022

1. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
2. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La tuberculosis multi drogo resistente, provoca resistencia a los antibióticos de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol, y pieazinamida). La resistencia a la rifampicina es frecuente en la población debido a su alteración en el gen *rpoB*, la cual es la encargada de codificar la subunidad B de la ARN polimerasa. El objetivo general fue analizar los mecanismos de fármaco resistencia de la mycobacteria tuberculosis y la prevalencia de la multidrogo resistencia en la población carcelaria. La metodología utilizada en el trabajo investigativo tuvo un enfoque retrospectivo y documental, explicativo. Por medio de los datos obtenidos se pudo identificar que, la tuberculosis multirresistente a la rifampicina en las cárceles es debido a una alteración genética en el *rpo* que altera la diana del ADN, incumplimiento del tratamiento debido a múltiples factores como el traslado de cárcel, cambio de medicamento, o falta de disponibilidad a este, mal diagnóstico, por lo tanto, el tratamiento fue incorrecto. Por ello se concluye que para la prevención de tuberculosis multidrogo resistente se debe tener en cuenta el cumplimiento del esquema de medicamentos, diagnóstico rápido. Además, se debe realizar vigilancia a los pacientes durante y después de completar el cuadro sintomatológico.

Palabras claves: Tuberculosis Multidrogo Resistente; Rifampicina; Gen; Aislamiento; Tratamiento.

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis causes resistance to first-line antibiotics (isoniazid, rifampicin, etambutol, and pieazinamide). Resistance to rifampicin is frequent in the population due to its alteration in the *rpoB* gene, which is responsible for encoding the B subunit of RNA polymerase. The general objective was to analyze the drug resistance mechanisms of mycobacteria tuberculosis and the prevalence of multidrug resistance in the prison population. The methodology used in the investigative work had a retrospective and documentary, explanatory approach. Through the data obtained, it can be identified that multi-resistant tuberculosis to rifampicin in prisons is due to a genetic alteration in the *rpo* that alters the DNA target, non-compliance with treatment due to multiple factors such as prison transfer, change of medication, or lack of availability to it, wrong diagnosis, therefore, the treatment was incorrect. Therefore, it is concluded that for the prevention of multidrug-resistant tuberculosis, compliance with the drug scheme, rapid diagnosis, must be

taken into account. In addition, patients should be monitored during and after completing the symptom picture.

Keywords: Multidrug Resistant Tuberculosis; Rifampicin; gene; Isolation; Treatment.

Resumo

A tuberculose multirresistente causa resistência aos antibióticos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol e pieazinamida). A resistência à rifampicina é frequente na população devido à sua alteração no gene *rpoB*, responsável por codificar a subunidade B da RNA polimerase. O objetivo geral foi analisar os mecanismos de resistência medicamentosa da micobactéria tuberculose e a prevalência de multirresistência na população carcerária. A metodologia utilizada no trabalho investigativo teve uma abordagem retrospectiva e documental, explicativa. Através dos dados obtidos, pode-se identificar que a tuberculose multirresistente à rifampicina nas prisões se deve a uma alteração genética no *rpo* que altera o DNA alvo, não adesão ao tratamento devido a múltiplos fatores como transferência de prisão, mudança de medicação, ou falta de disponibilidade para isso, diagnóstico errado, portanto, o tratamento foi errado. Portanto, conclui-se que para a prevenção da tuberculose multirresistente deve-se levar em consideração o cumprimento do esquema medicamentoso, o diagnóstico rápido. Além disso, os pacientes devem ser monitorados durante e após a conclusão do quadro de sintomas.

Palavras-chave: Tuberculose multirresistente; Rifampicina; gene; Isolamento; Tratamento.

Dedicatoria

Dedico mi trabajo a Dios, porque las promesas de él han sido mi fuerza y motor para seguir cumpliendo cada uno de mis objetivos. A mis padres por haberme enseñado lo esencial para poder surgir en mis estudios y formarme para ser un hombre de bien. A mi esposa Katty Avecilla, porque en todos estos años juntos ha sido mi fiel compañera y testigo de mi esfuerzo y perseverancia de mis logros. A mis hijos, Génesis, Glenn, Helen y Mathías, mi fuente de inspiración para seguir cumpliendo cada uno de mis sueños y anhelos.

Agradecimiento

A Dios por haber dado la vida, la voluntad y la oportunidad de estudiar. A mis padres, por su amor en todos estos años, a mi esposa, nieto e hijos por mostrarme en cada momento su apoyo incondicional y el interés para que estudie y me desarrolle completamente en todos los aspectos de mi vida, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí, gracias por mostrarme que todo lo que me proponga lo puedo lograr que con un poco de esfuerzo nada es imposible sin importar el tiempo ni el espacio.

A mi esposa por ser parte de mi vida por ayudarme a crecer y a madurar juntos.

A mi familia por el apoyo que siempre me brindaron día a día en el transcurso de mi maestría. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Introducción

La tuberculosis es una patología infecto-contagiosa crónica y letal, causada por la mycobacteria tuberculosis representado un problema de salud pública mundial (1). Afecta a los pulmones principalmente. Sin embargo, se puede presentar en pleura, ganglios linfáticos, sistema osteoarticular, sistema nervioso, pericardio, etc., se estima que al año causa 2 millones de muertes a nivel mundial (2).

La Organización Mundial de la Salud ha publicado que aproximadamente 10,4 millones de personas enferman de tuberculosis, de los cuales solo los 6,1 millones son notificados; y el 4,3 de la población restante son mal diagnosticados. Se las denomina multidrogorresistente, cuando no actúan ante fármacos como isoniacida y rifampicina. Existen aproximadamente 480 000 casos de esta patología resistente a la anteriormente mencionada, y 100 000 personas son resistentes a la segunda (3).

Perú ocupa el segundo lugar con mayores casos de tuberculosis multidrogo resistente, y el primer puesto se encuentra Brasil. En donde el 82% presentó casos de tuberculosis multi resistente (TB-MDR). Este patógeno ha evolucionado con el paso del tiempo, lo que ha dado como resultado a diversidad de cepas mutadas. Para su identificación Latinoamérica - Mediterránea (LAM) detectó que existe un polimorfismo de un nucleótido (SNP) $fbpC^{103}/Ag\ 85C103$, los cuales ayudan a la detección temprana. Por medio de este método también se identifican a RD^{Rio} y $RD\ 174$, son los que colaboran en la identificación de la tuberculosis multidrogoresistente y susceptibilidad (4).

El Ecuador desde el año 2017 ocupa el cuarto puesto entre los países con presencia de tuberculosis multidrogorresistente. Aparecen anualmente unos 650 casos, de los cuales se notifican al Ministerio de Salud Pública (MSP) 233 casos, esto equivale a 4,16% de los casos detectados. Es por ello que se implementó entre el 2010 y 2014 la una medida de protección social. En donde se entregaba un incentivo económico para el tratamiento. Con esto se pudo reducir la morbilidad en este grupo de personas con tuberculosis. Sin embargo debido a crisis financiera, dicho programa fue abandonado (5).

Se conoce que el detectar la sensibilidad a medicamentos anti tuberculosis, puede llegar a tardar entre 2 a 3 meses. Esta tardanza aumenta el riesgo a desarrollar mayor resistencia a otros medicamentos y propagación de cepas. Es por ello que el diagnóstico dicha patología de manera rápida ayuda al establecimiento del tratamiento de manera eficaz, evitando posible complicaciones (6).

En el 2019 se detectó que el 56% de los hombres con 15 años de edad, dentro del Sistema Penitenciario del Ecuador contrajeron tuberculosis. Entre los factores de riesgo identificados se encontró que esta patología se puede contraer en mayor incidencia en personas con un estrato socioeconómico bajo, limitación en el acceso a los servicios de salud, consumo de alcohol, tabaco, y drogas (7).

Por todo lo anteriormente mencionado se ha detectado una incidencia relevante en las cárceles, llegando a ser considerado como una infección recurrente debido a las condiciones higiénicas, ventilación e iluminación. Es por ello que se estima que el 24% de esta población padeció tuberculosis multidrogorresistente (7). El objetivo principal será analizar los mecanismos de fármaco resistencia de la mycobacteria tuberculosis. A demás se planteó las siguientes preguntas: ¿Qué es la tuberculosis multi drogo resistente?, ¿Cuál es su prevalencia en la comunidad carcelaria?, y ¿Cuál es el tratamiento para la tuberculosis multi drogo resistente?

La presente investigación fundamenta la realidad de la tuberculosis multi drogo resistente para nuevas investigaciones sobre el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, y su interacción en el huésped.

Objetivos

Objetivo general

- Analizar los mecanismos de fármaco resistencia de la mycobacteria tuberculosis y la prevalencia de la multidrogo resistencia en la población carcelaria.

Objetivos específicos

- Describir los genes mutados que confieren fármaco resistencia a la mycobacteria causantes de tuberculosis en la población carcelaria.
- Determinar la prevalencia de la multidrogo resistencia en la población carcelaria.
- Identificar los perfiles de susceptibilidad en la población carcelaria.

Marco teórico

Antecedentes

En un estudio realizado por Kausar Jabeen; y col., publicó en el 2015 (8) un artículo llamado “Resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos de Mycobacterium de Pakistán”. El objetivo fue analizar la tendencia de la resistencia a FQ entre MDR-MTB y no MDR-MTB durante un período de cuatro años y medio. Se recolectó especímenes de todo el país, para realizar el método agar con concentraciones dadas por el Laboratorio Clínico (CLSI). Entre los resultados obtenidos se pudo resaltar que el 43,5% eran MDR, 54% tenían resistencia a la FQ (fluoroquinolonas) y MDR. Es por ello que se llegó a la conclusión de que la resistencia a las fluoroquinolonas es alarmante por lo que es necesaria una vigilancia regular en todo el país, y aislar a los casos con MTB para la administración correcta y responsable de las fluoroquinolonas.

Los autores Xian-hua Wang; y col., en el 2015 (9) publicó “Correlaciones entre la farmacoresistencia de aislamientos clínicos de linaje Beijing/ W de Mycobacterium tuberculosis y sublinajes; un estudio prospectivo en la provincia de Xinjiang, China”. El objetivo fue estimar la prevalencia de TB/XDR para investigar los perfiles de TB resistente a los medicamentos. La muestra identificada era de 410 aislamientos clínicos, de los cuales el 9,8% tenían MTB, el 15,6% MDR. Por lo que se concluye que esta prevalencia identificada sigue imponiendo desafíos a los

profesionales de la salud por su presencia a la sepa y sublinajes. Por lo que es recomendable realizar una vigilancia a los casos de aislamientos clínicos para la identificación.

Los autores Paulo Rabna; y col., en el 2015 (10) en el artículo “Detección directa mediante el ensayo Xpert MTB/RIF y categorización de la tuberculosis multirresistente y polirresistente a los medicamentos en Guinea- Bissau, África Occidental”. Cuyo objetivo fue evaluar la utilidad del ensayo Xpert MTB/RIF para la detección directa rápida de *M. cepas del complejo de tuberculosis* (MTBC) y mutaciones asociadas a la resistencia a la rifampicina en un entorno de recursos limitados como Guinea-Bissau y sus implicaciones en el manejo de la tuberculosis (TB). La metodología utilizada consistía en incluir 100 pacientes con tuberculosis, de los cuales el 67% era nuevos casos confirmados, el 33% ya habían iniciado su tratamiento. Es por ello que se concluye en que, frente a los casos recién detectados es importante utilizar medicamentos de primera línea. Además, es importante que las autoridades sanitarias deben garantizar la energía eléctrica, mantenimiento y sostenibilidad financiera y operativa ante este grupo de riesgo para mantener controlada la prevalencia de esta enfermedad y sus cepas.

Irfan Ullah; y col., en el 2016 (11) publico “Patrón de resistencia a los medicamentos y factores de riesgo asociados con el desarrollo de Mycobacterium tuberculosis resistente a los medicamentos en Pakistán”. El objetivo fue evaluar la frecuencia de la tuberculosis resistente a los medicamentos, incluida la resistencia a múltiples medicamentos (MDR-TB), así como los factores de riesgo para el desarrollo de DR-TB, en Punjab, Pakistán. Para ello se utilizaron 2367 casos confiados en el 2012 y 2013. Aquí se encontró que el 11,5% eran resistente al menos a un fármaco, 9,3% tenían TB-MDR, y entre los factores de riesgo identificados se encontró la edad y la reincidencia. Por lo que llegó a la conclusión de que Pakistán tiene una incidencia elevada de DR-TB, y los que tienen mayor riesgo a contraerla son el grupo más joven identificado, es decir, de 10 a 25 años aproximadamente.

Rodríguez Hidalgo, Luis; y col. en Perú, durante el 2017(12), denominado “Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar en establecimiento penitenciario de varones de Trujillo-Perú” utilizó una muestra de 308 participantes, de los cuales se obtuvo que el 79,5% tenían tuberculosis, el promedio de edad comprendía entre $29,6 \pm 8,7$ años de edad, y solo el 3,8% y 8,9 % pertenecen a la tuberculosis multi drogo resistente a isoniacida y estreptomcina. Como

conclusión se determinó que existe mayor prevalencia de resistencia al primer medicamento, en comparación a la segunda, haciéndolas un problema de salud epidemiológica.

Los autores Beibei Wu; y col., durante el 2017 (13) en un estudio denominado “Tuberculosis farmacorresistente en la provincia de Zhejiang, China: análisis actualizado de las tendencias temporales, 1999 . 2013”. El objetivo fue rastrear la tendencia de la prevalencia de la tuberculosis resistente a los medicamentos (DR-TB) en la provincia de Zhejiang desde 1999 hasta 2013 e identificar los factores de riesgo de resistencia a los medicamentos de segunda línea entre los pacientes con TB-MDR. La muestra utilizada fue de 936 pacientes, de los cuales el 21,28% eran casos nuevos.

Finalmente, se pudo concluir que se necesita esfuerzos para el control de la TB-MDR. Así como identificar la resistencia al fármaco, ya sean estos de primera o segunda línea, para el uso correcto de los antibióticos y la prevención de la transmisión.

Girum, T.; y col. en Etiopía durante el año 2018 (14), denominado “Epidemiología de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) en Etiopía: revisión sistémica y meta análisis de la prevalencia, los determinantes y el resultado del tratamiento”. Para ello se compararon 34 estudios con un total de 7461 pacientes, en donde se encontró que el 2,18% eran pacientes recién diagnosticados, 21,07% ya ha sido tratado con anterioridad, y el 7,24% tiene una prevalencia general, 12,25% fallecieron durante el tratamiento. Es por ello que se concluye que los resultados obtenidos son comparables a estudios anteriores, las comorbilidades, se encuentran asociadas a los medicamentos, seropositividad, y el tratamiento adecuado es la detección temprana de esta enfermedad.

Un estudio publicado por Yu Pang; y col. durante el 2019 (15) en China denominado “Epidemiología de la Tuberculosis extrapulmonar entre pacientes hospitalizados, China, 2008 – 2017”. El objetivo era analizar las proporciones de varias formas de TB extrapulmonar e identificar factores de riesgo independientes asociados con la ocurrencia de TB extra pulmonar La metodología usas era de carácter descriptivo, tomando en cuenta los datos demográficos desde el 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2019. Como resultado se obtuvo una muestra de 19 279 casos, de los cuales el 33,4% subieron de TB extrapulmonar, y 66,6% tuberculosis pulmonar, de los cuales, el 41,1% eran TB esquelético, 26% pulmonar. Es por ello que su conclusión fue que los

pacientes diabéticos tienen menos probabilidades de sufrir TB extrapulmonar y se encontró un aumento de casos del MDR en comparación al TB pulmonar del 17,3% a 35,7%.

Monadil H. Ali; y col., publicado en el mes de Enero 2019 (16) sobre los predictores de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) en Sudán, cuyo objetivo era determinar los protectores para proporcionar una guía futura. El tiempo en que se realizó el estudio fue de agosto del 2017 a enero del 2018 en el Hospital de Referencia Abu-Anga, utilizando un cuestionario estructurado prevalidado. Entre los resultados obtenidos se encontró que el 41,5% tuvieron tuberculosis MDR, y entre los predictores independientes eran viviendas en áreas rurales, fracaso del tratamiento, tabaquismo. En conclusión, los factores independientes se encuentran relacionados al acceso, adherencia del tratamiento, y estilo de vida de los pacientes

Los autores Tenzin, C.; y col., en el año 2020 (17) se publicó un artículo de revista llamado factores asociados con la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) en Bután: un estudio de casos y controles a nivel nacional. Donde se detectó altas tasas de TB-MDR, por lo cual el objetivo principal del estudio era informar sobre las políticas limitadas en Bután, y los factores de riesgo al contraer la TB.MDR. La metodología utilizada era un estudio de casos y control, donde la muestra fue de 79 casos y se control de 118. Entre los resultados obtenidos el promedio de edad fue de 32,4 y 33,7 años entre casos y control, continuamente, en un análisis variado se encontró que, la probabilidad de contraer TB-MDR era mayor en personas que dormían menos de 9 horas diarias, viajan con mayor frecuencia en transporte público, y recibieron un tratamiento antituberculoso previo.

Los autores Fuad Mirzayev, Kerri; y col., en el 2021 (18) artículo “Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos, actualización de 2020”. El objetivo era describir las pautas actuales de la IMS y recomendar el tratamiento más corto para pacientes con TB-RR/MDR no resistente a la bedaquilina, entre los criterios de inclusión se encontró el uso de este último fármaco vía oral. El tratamiento sugerido será sugerido por pretomanida y linezolid de (6 a 9 meses). Además, se llegó a la conclusión de que en pacientes con gravedad puede ser prolongado entre los 18 a 20 meses, y la bedaquilina puede suministrarse durante más de 6 meses sin ningún efecto secundario reportados hasta el momento.

La autora Traicy Tacuri Salas, publicado el 2021(19). En el nivel de conocimiento y prevalencia de la tuberculosis pulmonar en el establecimiento penitenciario de Tacna, cuyo objetivo de esta investigación fue determinar el nivel de conocimiento y prevalencia de la tuberculosis pulmonar en el establecimiento penitenciario en el año 2016 estableció que este estudio fue cuantitativa, prospectivo y retrospectivo, transversal no experimental. la muestra final obtenida fue de 207 pacientes en los cuales se aplicaron cuestionarios y fichas de observaciones, teniendo en cuenta las normas éticas para el uso de esta información. Entre los resultados obtenidos se determinó que el 78,3% tenía tuberculosis sensible, 66,7% era multirresistente. Entre los resultados obtenidos se detectó mediante el análisis multivariado de miR-let-7e-5p, -197-3p y -223-3p es un discriminador entre los grupos de cohorte, hubo un alza en el miR-let-7e-5p al momento del cultivo negativo de M. tuberculosis. Llegando a la conclusión de que el miR-let-7e-5p del huésped y el ARN derivado de la M. tuberculosis son indicadores del fracaso o recaída luego de haber completado el tratamiento.

Los autores Ji Lecai; y col. en el 2021(20) un estudio denominado “Predictores y tendencias de MDR en Shenzhen, China”. El objetivo general era analizar las tendencias y productores de tuberculosis resistente a múltiples fármacos o resistente a la rifampicina en casos con cultivo positivo en Shenzhen. Entre los materiales y métodos utilizados fueron analizar retrospectivamente los datos sobre la tuberculosis pulmonar y analizar las tendencias existentes entre el 2012 -2018 y 2018 y 2020, también durante los periodos del 2012 -2017 y 2017 y 2020 por medio de la prueba de Cochran. Armitage. Asimismo, como los modelos de regresión logística multivariable, y predictores demográficos. En los resultados se obtuvo que 21,364 eran positivos entre el 2012 -2020- el 8,2% sufrían de TB-RR. 57% TB.MDR. Es por ello que se llegó a la conclusión que, de acuerdo con la existencia de un aumento en el tratamiento y los casos disminuyeron en el 2017. Esto es reflejo de las estrategias implementadas, sin embargo, se debe tener en cuenta los factores predictivos y el impacto a largo plazo.

Un estudio realizado por Claudia Carranza; y col., durante el 2021(21), denominado “Un marcador dual para monitorear el tratamiento de la TB-MDR: miARN derivados del huésped y secuencias de ARN derivadas de M. tuberculosis en suero”. El objetivo fue identificar el ARN derivado de M. tuberculosis en vehículos eléctricos de suero de pacientes con tuberculosis resistente. Para ello se seleccionó una muestra de 26 pacientes con TB y 16 sanos, siendo un estudio de cohorte

transversal. Entre los resultados obtenidos se encontró por medio, de un análisis multivariado que miR-let-7e-5p, -197-3p y -223-3p es un discriminador sensible para la diferencia de casos, y el miR-let-7e-5p es un regulador en el alza de M. tuberculosis negativa, además de ser óptimo para los casos de seguimiento a largo plazo basado en Ev séricos. Es por ello que se concluyó que este último indicador puede detectar las recaídas y fracasos del tratamiento después de haber completado el ciclo.

Los autores Mengistu K Wakjira; y col., en el 2022 (22) denominado “Resultados del tratamiento de pacientes con TB.MDR y sus determinantes en hospitales de referencia en Etiopía”. Se encontró como objetivo determinar los resultados del tratamiento de pacientes con tuberculosis multirresistente que se inscribieron y medicamentos antituberculosos en segunda línea. El diseño y método seleccionado fue cuantitativa, transversal en el cual se realizó un cuestionario estructurado. Entre los resultados obtenidos la muestra era de 136, de los cuales el 31% sufrió de alguna comorbilidad, 64% tuvo un IMC inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$, solo el 69% culminó completamente el tratamiento de 24 meses, el 27% falleció. Es por ello que se llegó a la conclusión de que la mortalidad del TB-MDR son causadas por patologías asociadas, y desnutrición.

Fundamentos teóricos

Tuberculosis

La tuberculosis es una patología infecciosa y unas de las principales causas de muerte (23). En el 2019 se ha matado a 1,2 millones de personas aproximadamente que la padecen, en donde el 75% de estos casos se produjo e Sudeste de Asia y África (24). La evolución es aguda, subaguda o crónica, afecta principalmente el aparato respiratorio (pulmones). El método de transmisiones es por inhalación de micro gotas, contaminados por vía aérea (25). Una vez contaminado el huésped se ha comprobado existe asociación con la aparición de enfermedades crónicas no trasmisibles como VIH/SID, diabetes, o desnutrición. Esto ha conllevado a presentar un desafío mayor para el control y prevención de la TB (24).

Epidemiología

Su epidemiología varía dependiendo del país, desarrollo socioeconómico, política, y servicios de salud, es decir, programas de control) (25). Es por ello que en el 2015 se detectó una incidencia de 104 millones de casos con tuberculosis, de los cuales 480 millones eran multirresistente, de los cuales 1,4 millones de personas fallecieron. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) predijo que la incidencia aumentará un 80% y mortalidad llegará hasta el 90% para el 2030. Es por ello que se propuso en The Tuberculosis Strategy para el 2020 y 2035 incentivando una reducción del 20% en prevalencia de la TB, y reduciendo en un 35% las muertes (26).

Signos y síntomas

En su mayoría las personas con tuberculosis pueden presentar síntomas durante semanas o meses. Entre estos se puede encontrar: tos con esputo mucopurulento, sudor nocturno, fatiga, y pérdida de peso (27).

Factores de riesgo

Cuando la persona cumple ciertas condiciones se considera que está en riesgo a padecer de tuberculosis. Entre estas se encuentra: proximidad con un paciente infectado de tuberculosis en aproximadamente los últimos 3 meses, o casos sospechosos; prueba de tuberculina (PT) negativo <5mm; test Interferon-Gamma-Realease-Assay (IGRA) negativo; inmunodeprimidas o infantes, radiografía de tórax frontal y lateral normal; inhalación de microgotas contaminados; patologías preexistentes; tratamiento especial; visita a países con alta prevalencia de tuberculosis; y ambiente de mala calidad (23)

Tuberculosis Multi Drogo Resistente

Según Izaguirre Ravines (27) refiere que la tuberculosis multidrogo resistente es causada por bacilo MTB resistentes a la rifampicina (RIF) y la isoniazida (INH). Siendo esos componentes los principales para el tratamiento de tuberculosis. Existen 3 tipos de resistencia: primera es una resistencia natural, donde la cepa bacteriana es resistente sin estar en contacto con a dicha droga.

Esto es el resultado de una mutación genética en el metabolismo de la célula, usualmente aparecen cuando son numerosas (28).

A su vez la segunda resistencia se denomina secundaria adquirida o resistencia a enfermos previamente tratados, cuando las dosis de quimioterapia (administración de isoniacida). Y la resistencia primaria/inicial o resistencia en enfermos nunca tratados anteriormente, los enfermos se contagian de pacientes con resistencia adquirida, sin haber nunca recibido un tratamiento tuberculoso (27).

Incidencia

La resistencia a los medicamentos antituberculosos ha causado problemas de salud mundial. En el 2015 la OMS indicó que aproximadamente 10,4 millones de recaídas, y 1,5 millones de muertes fueron registradas. En cuanto a la resistencia de isoniazida y rifampicina se presentó una prevalencia de 480 000 casos y 250 000 fallecimientos.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo encontrados, se encuentran: baja escolaridad, por parte de los pacientes; mal esquema en medicamentos de primera línea; contacto con caso confirmado de tuberculosis resistente; información, métodos de tratamiento relacionada sobre la patología insuficiente; separación en el núcleo familiar por temor al contagio; entorno familiar conflictivo; falta de prioridad al tratamiento; insuficiencia de percepción sobre la gravedad de la patología; credibilidad sobre la medicación; adaptabilidad a los cambios recomendados por especialistas; recaída a 6 meses luego esquematización de primera línea; recaída a 6 meses luego esquematización de segunda línea; comorbilidades: diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal crónica (IRC), consumo de inmunosupresores, VIH; trabajadores o estudiantes de la salud (29).

A continuación, se detallarán los fármacos antituberculosos, mecanismo de resistencia, y efecto en el cuerpo.

Figura 1: Fármacos antituberculosos y mecanimos de Resistencia

	Activación y sitio de acción	Mecanismo de resistencia	Efecto de la resistencia
INH	Requiere de una catalasa peroxidasa para su activación y actúa disminuyendo la producción de ácidos mucolíticos de la pared bacteriana	Alteración del gen <i>karG</i> (alteración de la diana)	Alteración de la catalasa peroxidasa impidiendo la activación de la INH
RIF	Inhibe la RNA polimerasa de la microbacteria	Mutación gen <i>rpoB</i> (alteración de la diana) Alteración de la permeabilidad de la membrana	Disminuye la afinidad del antibiótico. Disminuye la concentración intracelular de RIF
PZA	Requiere medios ácidos para su activación	Producción de grupos amonio. Mutación del gen <i>pncA</i> (alteración de la diana)	Alcalinizar la fagolisosoma e inactiva el fármaco Fármaco de piraziminidasa
EB	Impide el ingreso de D-arabinosa en el arabinogalactan alterado la formulación de la pared celular	Sobreexpresión de genes homólogos <i>embKCAB</i> (alteración de la diana)	Producción de proteínas con actividad arabinosiltransferasa

Adaptado: Acevedo GA, Vega A, Ribón W., 2015 (30)

Resistencia a la rifampicina

La rifampicina cumple un papel fundamental dentro del tratamiento de la tuberculosis por su acción bactericida. Es por ello que se han detectado altas tasas de resistencia. Se conoce que esta medicina afecta directamente al gen *rpoB*, la cual es la encargada de codificar la subunidad B de la ARN polimerasa (31).

La OMS sugiere la utilización de pruebas como sonda de line (LiPA), Xpert MTB/RIF para la detección de esta patología. Por otro lado, para la detección temprana se recomienda pruebas tales como: InnoLipa RIF-TB, GenoType MTBDR plus, AID test y LiPA Nitro NTM +MDRTB. Estas pueden tener una sensibilidad del 95% al 98% (31).

Prevención

La estrategia ideal para evitar los microorganismos resistentes es el uso racional de antimicrobianos. Se debe tener en cuenta que: cerca del 90% con síntomas de resfrió, rinofaringitis, faringitis aguda, sinusitis aguda son tratados con antibióticos. Además, se debe tener en cuenta que los antibióticos utilizados en caso de sospecha de neumonía, y bronquitis del adulto mayor o inmunodeprimido. En las mujeres embarazados o preparados para cirugía no requieren prescripción de antibióticos. Evitar el uso de antibióticos sin receta médica, para prevenir el contagio y propagación de la tuberculosis (32).

Diagnóstico

Se requiere sospechar en países donde su prevalencia es menor, para su diagnóstico es necesario tener muestras de esputo y espécimen de baciloscopia (BAR), cultivos y prueba de sensibilidad. Esta debe ser recogida al mismo tiempo en la que se da el tratamiento inicial. El diagnóstico tardío conlleva a esquemas de tratamiento inadecuados, lo que provoca mayor susceptibilidad al tratamiento adecuado (33). A su vez para evitar el contagio, eliminado fuentes de infección. Es importante tener en cuenta la vacunación de VCG, la cual produce una respuesta inmune útil para la morbilidad, luego de la infección primaria. Protege contra meningoencefalitis tuberculosis miliar (aplicada en recién nacidos) (27).

En el control de contacto se encuentra: contacto intradomiciliario, donde la persona que vive con tuberculosis en una misma casa (contacto intrafamiliar), tiene mayor riesgo a contraer la enfermedad. El contacto extra domiciliario, por parte del personal de la salud, y su riesgo a contraer la tuberculosis y se encuentra en ambientes comunes (31).. Entre los métodos de diagnóstico se encuentran:

El método LAM, el que identifica el antígeno lipoarabinomano en la orina; por otro lado, está el LPA para pirazinamida, en donde se verifica la mutación del gen *pcnA*, y su sensibilidad; también se tienen el LPA Genoscholar INH TB, por la cual verifica la resistencia a isoniacida, en los genes *KATG*, e *inhA*, El GeneXpert Omni utilizada en pacientes sin acceso a hospitales, XPERT ULTRA, extremadamente sensible al MTB/RIF (3)

Medidas no farmacológicas para evitar la resistencia

Entre las medidas a tomar para evitar la farmacoresistencia, se debe, realizar un seguimiento sobre medicamentos antimicrobianos y resistencia a los mismos; el diagnóstico bacteriológico se debe utilizar nuevas técnicas y metodologías, y controlar la calidad del laboratorio; además se debe educar al personal sobre el uso de medicamentos antimicrobianos, seguridad y medidas, evitando la asepsia y antisepsia; y utilizar guías validadas para el manejo de enfermedades infecciosas (34).

Medidas farmacológicas

Farmacológicamente el identificar el agente patógeno causal e indicar antibióticos específicos; y se recomienda utilizar agentes antimicrobianos combinados para bacterias resistentes, e infecciones graves (34).

Tratamiento

El enfoque del tratamiento de la TM-MDR, es complicado debido a que en su mayoría los fármacos de segunda línea son débiles y tóxicos. Es por ello que se necesita entre los 18 a 24 meses para la recuperación (35). Entre los medicamentos a utilizarse se encuentran:

Figura 1: Medicamentos para tratamiento de TB-MDR (36).

Fluoroquinolas	Levofloxacino
	Moxiflozacino
	Gariflozacino
Agentes inyectables de segunda línea	Amikacin
	Capreomicina
	Kanamicina



	Estreptomycin
Otros agentes centrales de segunda línea	Ethionamide / prothionamide Cycloserine / terizidone Linezolid Clofazimine
Agentes complementarios (que no forman parte del régimen básico de TB-MDR)	D1 Pirazinamide Ethambutol High dose of isoniazid D2 Bedaquiline Delamanid D3 Ácido para-aminosalicílico Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanic (Tioacetazone)

Autor: Molina Cano, Ángel y Romero Candel, Gregorio, 2018

Metodología

The present project for its investigation and analysis will be described as follows:

Design and type of study used

According to the purpose of the study it is determined that the present project was of retrospective, and documentary. Due to that these helped to investigate, collect, analyze and interpret information of the topic (37), (38).

Criteria of inclusion and exclusion

Criteria of inclusion

Among the parameters for the documentary search, it was defined that it was taken into account the articles published in English and Spanish; the sources had to be reliable such as PubMed, Scielo, Scopus; and they must have a minimum from 2015 to 2022.

Criteria of exclusion:

Por otro lado, se excluyeron datos como: aquellos publicados en fuentes no oficiales, tales como periódicos electrónicos, opiniones, redes sociales, editoriales y casos únicos; e investigaciones in vitro

Criterios éticos:

El trabajo de investigación cumple con las normas y principios universales de la bioética establecido por medio de organizaciones internacionales, y nacionales, tales como son la promoción y realización de investigaciones que aumentan el bienestar de la población; reportando los hallazgos de la investigación de manera abierta completa y oportuna, y revela los conflictos de interés.

Al realizar todo lo antes mencionado se evita la falsa información, resguardando las propiedades intelectuales de cada uno de los autores por medio, del referenciación y citado correspondiente con las normas Vancouver (39). Se cumplen los principios éticos por sobre justicia, igualdad, veracidad, responsabilidad, transparencia, respeto y trabajo en equipo dispuestos por la Universidad Estatal del Sur de Manabí, en el capítulo X, creada el 7 de febrero del 2001, Registro Oficial No 261 (40).

Resultados

En la presentación de resultados se describe a detalle los principales hallazgos sobre el mecanismo del fármaco resistencia de mycobacteria tuberculosa y su prevalencia multidrogo resistente en la población carcelaria.

Figura 3: Genes mutados que confieren la farmacoresistencia de la tuberculosis

Autor	País/ Año	N°	TB/MDR					
			Gen katG	%	pncA	%	Otros	%
Cucunawangsih,y col. (41)	Indonesia 2015	15	8	53,33%	0	0%	7	46,67
Hu y col. (42)	China 2016	166	116	69,88%	39	23,49%	11	6,63%
Rahman y col. (43)	Bangladesh	22	14	64%	0	0%	8	36%



	2017								
Sengstake y col. (44)	Georgia								
	2017	54	0	0%	0	0%	54	100%	
Mansoori y col. (45)	Región del Mediterráneo Oriental								
	2017	65	15	23%	0	0%	55	85%	
Kidenya y col. (46)	Tanzania								
	2018	68	3	4,4%	2	3%	63	92,6%	
Gautam y col. (47)	Tasmania								
	2018	18	2	11,1%	2	11,1%	14	77,8%	
Song y col. (48)	China								
	2019	11467	445	4%	0	0%	11022	96%	
Jabbar y col. (49)	Pakistán								
	2019	81	5	6,2%	66	82%	0	0%	
Al-Mutairi y col. (50)									
	2019	87	66	76%	4	5%	17	20%	
Xua y col. (51)	China								
	2020	97	0	0%	0	0%	97	100%	
Qiao y col. (52)	China								
	2021	71	24	34%	0	0%	47	66%	
Özgür y col. (53)	Turquía								
	2022	11	0	0%	0	0%	11	100%	
Khan y col. (54)	Pakistan								
	2022	54	0	0%	0	0%	54	100%	

Análisis e interpretación

Según los resultados obtenidos sobre los genes mutados que confieren farmacoresistencia de tuberculosis demuestra que existe una alteración en los genes rpo, y embKCAB en un 93%; los

cuales son precursores de la resistencia a la rifampicina, y, por otra parte, el gen katG tienen una prevalencia del 6%; y el pncA del 1%.

Figura 4: Prevalencia de tuberculosis y tuberculosis mutidrogo resistente

Autor (Ref.)	País Año	N°	TB/MDR		TB/normal	
			F	%	F	%
Khan y col. (55)	Pakistán 2015	200	179	89,5%	21	10.5%
Ullah y col. (56)	Pakistan 2016	1774	1408	79,37 %	366	20,63 %
Nguyen y col. (57)	Viet Nam 2016	1720	91	5,3%	1629	94,7%
Hamusse y col. (58)	Etiopía 2016	2759	2160	78.3%	599	21,7%
Ombura y col. (59)	Kenia 2016	258	212	82,17 %	46	17.8%
Ahmad y col. (60)	Pakistán 2016	289	17	5,88%	272	94,12 %
Kashongwe y col. (61)	República Dominicana del Congo 2017	119	60	50,4%	59	49,6%
Oudghiri y col. (62)	Marruecos 2018	703	475	67,57	228	32,43 %
Forson y col. (63)	Accra, Ghana 2018	112	31	27,68 %	81	72,32 %
Mesfin y col. (64)	Etiopía 2018	226	64	28,3% %	162	71,7%
Monadil y col. (65)	Sudán 2019	156	122	78%	34	22%
Bocar y col. (66)	Malói 2019	214	134	63%	80	37%
Jeongha y col. (67)	Corea del Sur	49	14	29%	35	71%

		2019				
Valcárcel y col. (33)	Ecuador	635	435	68,5%	200	31,5%
	2021					
Martínez y col. (68)	Cuba	60	51	85%	9	15%
	2021					

Análisis e interpretación

Según la prevalencia de la tuberculosis se identifica que la muestra a nivel internacional (Pakistan, Viet Nam, Etiopia, Kenia, República Dominicana, Marruecos, Sudán, Corea del Sur, y Cuba) se identificó una prevalencia de TB/MDR existente en un 52,8%; y del Tb normal del 38,2%. Por otro lado, a nivel nacional se identificó una incidencia del 7%, en donde el 6,2% tenían una multirresistencia y el 2,8% tuberculosis.

Figura 5: Perfiles de susceptibilidad en la población carcelaria

Autores	País /año	N°	TB-MDR									
			Nuevos		Sensible		Multirresistent es		Otros		VIH	
			F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Gómez y col. (69)	Colombia	83	68	82%	1	1,2%	1	1,2%	2	2,4%	11	13,3%
Monteserin (70)	Argentina	761	297	38%	25	3%	341	45%	0	0%	98	13%
Valença y col. (71)	Brazil	286	36	13%	0	0%	2	1%	24	8,4%	7	2%
Llerena y col. (72)	Colombia	902	797	88,3%	44	5%	11	1,22%	50	6%	0	0%

Morcillo y col. (73)	Buenos Aires 2016	723	0	0%	18 9	26%	445	62%	0	0%	89	12%
Pavlenko y col. (74)	Ucrania 2017	200 5	144 9	72%	0	0%	313	16%	0	0%	243	12%
Rodríguez y col. (75)	Perú 2017	38	2	5%	29	76%	7	18%	0	0%	0	0%
Rivera y col. (76)	Lima 2017	120	86	72%	4	3%	4	3%	26	22%	0	0%
Bazán y col. (77)	Perú 2017	77	15	20%	28	36%	14	18%	10	13%	10	13%
Salazar y col. (78)	Perú 2018	195 8	193	10%	0	0%	877	45%	68 4	35%	193	10%
Gómez y col. (79)	Panamá 2018	47	0	0%	5	11%	33	70%	0	0%	9	19%
Valcárce y col. (80)	Ecuador 2019	366	20	5,5%	33 5	27%	9	2,5%	0	0%	2	0,5%
Martínez y col. (81)	Cuba 2019	11	2	18,2%	2	18,2%	1	9,1%	1	9,1%	5	45,5%
Mayta (82)	Perú 2020	123	59	48%	0	0%	0	0%	55	45%	9	7%
Tacuri (19)	Perú 2021	207	35	16,91%	17 2	83,1%	0	0%	0	0%	0	0%

Análisis e interpretación

En la muestra estudiada se identificó que el 40% de los casos eran estudiados era nuevos, 24% multirresistente; 14% presenta poli resistencia, susceptibilidad, previamente tratados, y abandono. Por otra parte, el 11% presentó sensibilidad a los fármacos; y 9% VIH antes del contagio.

Discusión

En los resultados obtenidos, se identificó una frecuencia en los genes *rpo*, y *embKCAB* en su mayoría, seguido del gen *katG* y *pncA*. Además, en la prevalencia del TB/MDR es mayor (59%). Finalmente, en el perfil de susceptibilidad en su mayoría eran recién detectados, seguidos de multirresistentes a la rifampicina, seguido de la poli resistencia a 2 o más fármacos, susceptibilidad por reincidencia, abandono del tratamiento ya sea por fallecimiento o condiciones.

Al comparar con un estudio referente a los medicamentos y genes asociados a la resistencia de medicamentos indican que, los genes afectados en su mayoría eran 3: *rpoB*, *rpoA*, y *rpoC* (83). Por otro lado, los autores Aftab, Ayma; Qamar, Zahida y Idris, Muhammad en el año 2021 (84), afirman que las mutaciones en el *ropB* son aquellas que da la resistencia a la rifampicina. Es por ello la importancia epidemiológica, debido a su alta prevalencia (90%) de los casos aislados. Estos dificultan la transcripción del ARNm y su elongación. Hasta el momento estudios identifican que 87 mutaciones únicas o indoles univariados en regiones resistente. De 81 pb se codifican 27 aminoácidos (codones 507 a 533).

En el mundo estudios realizados en China e Indonesia indican que, los genes afectados en la tuberculosis Multi drogo resistente mostró mutaciones en 2223 pb del gen *katG*, *inhA*. Al comparar los resultados obtenidos con un estudio realizado en Perú se encontró que, los patrones de mutación fueron identificados en *rpoB*, *kat G*, *fab G* – *inh A*. además del codón 531 cambiando el uso de serina a leucina (Ser531Leu) en 109 casos. Entre los codones 490, 505 y 569 del *rpo B* RRDR (4). Asimismo, en un estudio en Colombia, se identificó el 80% tuvieron resistencia al RMP, de 104 a 130 cepas. Las mutaciones *katG* con resistencia INH 72,2%, siendo 44 de 61 cepas. Alteraciones en *inhA* tuvieron resistencia del 7,7% (85). Contradiendo con los resultados obtenidos en la muestra identificada.

Entre los resultados obtenidos, se detectó que, el 80% de los casos identificados tenían tuberculosis pulmonar, su mayor incidencia coincidían con personas de 45 a 54 años de edad en un 25,6%. De igual manera, su prevalencia era del sexo masculino con un 72,4%. Además de que el 95,5% fueron casos nuevos y el 4,4% sufrieron recaídas (86).

Datos investigados en Perú sobre los programas nacionales para la tuberculosis multi resistente consideran que las intervenciones socioeconómicas se encuentran relacionadas con la presencia de la enfermedad. Indica que se debe orientar en hogares afectados que probablemente pueden ser pobres. El proyecto ISIAT evaluó el impacto y la pruebas para la evaluación socioeconómica específica (87).

Los avances que se han tenido en el tratamiento de la tuberculosis multi resistente, son amenazados ante la infección del VIH/SIDA. A su vez, se ha identificado que las personas privadas de la libertad (PPL), incrementan el riesgo de infección. Esto se ha debido a que este tipo de personas entran y salen de la cárcel, visitan juzgados, centros de salud, y son trasladados a otros recintos penitenciarios (88).

A su vez personal de la salud, visitantes que tienen contacto directo e indirecto entre estos. Es por ello que una estrategia elaborada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), debe incluir a todo el entorno social, higiene, y cambio de estilo de vida (88).

Conclusiones

Los resultados de la presente investigación bibliográfica permiten concluir que:

- Entre los genes alterados se encuentra la rop B, y embKCA en su mayoría, el primer gen es el responsable de la resistencia de la rifampicina. Esto altera la trascrición del ARNm durante su replicación en cadena. Además de que 87 mutaciones univariadas, codifican 27 aminoácidos, entre los codones 507 a 533.
- La prevalencia de la tuberculosis multidrogo resistente en personas carcelarias se ha debido por el contacto directo e indirecto. Esto aumenta debido al aislamiento, mala higiene, contacto con centros de salud, visitas a los juzgados, traslados de un centro penitenciario a otro. A su vez, las personas con VIH detectaron aproximadamente un 79,5% sufre sensibilidad, con un promedio de 29,6% era la edad promedio.
- En el perfil de susceptibilidad en la población carcelaria se identificó que existen nuevos casos en su mayoría, seguidos de una multirresistencia, y poli resistencia, susceptibilidad y abandono.

Recomendaciones

Entre las recomendaciones se encuentran:

- La población carcelaria se encuentra cada vez más infectada, debido a las condiciones en las que se encuentran (aislamiento, contacto con centros de salud, traslados, etc.). Es por ello que se recomienda mejorar las condiciones higiénicas en las cárceles para la prevención de la multirresistencia.
- Otra recomendación para la prevención de esta patología se encuentra la identificación rápida a la multidrogo resistencia de la tuberculosis. Esto se puede dar con un control médico adecuado, evitando la automedicación oportuna. El aislamiento en casos de sospecha o confirmación de la tuberculosis.
- Es importante identificar los antecedentes particulares de las personas privadas de la libertad para así poder identificar las posibles recaídas. A su vez se debe tener en cuenta que, los exámenes para detectar la multirresistencia son tardados por lo tanto se debe realizar dicho test con anticipación.

Anexos

- Análisis de plagio (informe del análisis URKUND). Deberá ser enviado a los correos de los miembros de la Comisión de Investigación de la maestría.



Document Information

Analyzed document	Mecanismo de fármaco resistencia de la microbacteria tuberculosis y la prevalencia de la multidrogo resistencia en población carcelaria.docx (D144698479)
Submitted	2022-09-23 16:37:00
Submitted by	
Submitter email	parrales-wilfrido4073@unesum.edu.ec
Similarity	2%
Analysis address	nereida.valero.unesum@analysis.orkund.com

Sources included in the report

SA	Introducción-1.docx Document Introducción-1.docx (D47699424)		2
SA	ABIGAIL.docx Document ABIGAIL.docx (D142723799)		4
SA	PROYECTO TB Resiste SERGIO MAMANI MUÑOZ.docx Document PROYECTO TB Resiste SERGIO MAMANI MUÑOZ.docx (D114307372)		1
SA	Epidemiología Molecular de Mycobacterium tuberculosis en Chinchiná, Caldas 2020.pdf Document Epidemiología Molecular de Mycobacterium tuberculosis en Chinchiná, Caldas 2020.pdf (D107556489)		3
SA	Tesis Carlos Villamar L.docx Document Tesis Carlos Villamar L.docx (D67756448)		2
SA	tb final (1).docx Document tb final (1).docx (D126697573)		1

Entire Document

RESUMEN La tuberculosis multi drogo resistente, provoca resistencia a los antibióticos de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol, y pieazinamida). La resistencia a la rifampicina es frecuente en la población debido a su alteración en el gen rpoB, la cual es la encargada de codificar la subunidad B de la ARN polimerasa. El objetivo general fue analizar los mecanismos de fármaco resistencia de la mycobacteria tuberculosis y la prevalencia de la multidrogo resistencia en la población carcelaria. La metodología utilizada en el trabajo investigativo, tuvo un enfoque retrospectivo y documental, explicativo. Por medio de los datos obtenidos se pudo identificar que, la tuberculosis multiresistente a la rifampicina en las cárceles es debido a una alteración genética en el rpo que altera la diana del ADN, incumplimiento del tratamiento debido a múltiples factores como el traslado de cárcel, cambio de medicamento, o falta de disponibilidad a este, mal diagnóstico, por lo tanto, el tratamiento fue incorrecto. Por ello se concluye que para la prevención de tuberculosis multidrogo resistente se debe tener en cuenta el cumplimiento del esquema de medicamentos, diagnóstico rápido. Además, se debe realizar vigilancia a los pacientes durante y después de completar el cuadro sintomatológico.
PALABRAS CLAVES: Tuberculosis multidrogo resistente, rifampicina, gen, aislamiento, tratamiento
ABSTRACT

- Documento de revisión ortográfica y gramatical del trabajo final (Certificado emitido por profesional competente).

FRANCISCA ZORAIDA VÉLIZ CASTRO
PROFESORA DE SEGUNDA ENSEÑANZA,
ESPECIALIDAD LITERATURA Y CASTELLANO, NÚMERO DE REGISTRO 1016-02-302690
LICENCIADA EN CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN,
ESPECIALIDAD LITERATURA Y CASTELLANO, NÚMERO DE REGISTRO 1016-02-302691,
MAGISTER EN DOCENCIA UNIVERSITARIA E INVESTIGACIÓN EDUCATIVA,
NÚMERO DE REGISTRO 1008-06-645700

CERTIFICADO DE GRAMATOLOGÍA

A petición de parte interesada, tengo a bien certificar que he realizado la revisión ortotipográfica que incluye la corrección gramatical, ortográfica, morfosintáctica, semántica y estilística del presente trabajo de titulación con el tema:

“MECANISMO DE FÁRMACO RESISTENCIA DE LA MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS Y LA PREVALENCIA DE LA MULTIDROGO RESISTENCIA EN POBLACIÓN CARCELARIA” cuya autoría corresponde al Lic. **PARRALES CHELE LUIS WILFRIDO**, como requisito previo a la obtención del título de **MAGISTER EN CIENCIAS DEL LABORATORIO CLÍNICO** en la Carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Estatal del Sur de Manabí.

Que el mencionado trabajo, en el contexto general, cumple con los requisitos lingüísticos determinados por la Real Academia Española para el uso del idioma español.

Certificación que otorgo en la ciudad de Jipijapa a los veintitrés días del mes de septiembre de dos mil veintidós, para fines académicos que el interesado estime conveniente.

CERTIFICA,  Lic. FRANCISCA VÉLIZ CASTRO Mg.
Reg. 1008-06-645700
CCEE Lt. Castellano
Reg. 1016-02-302691
Lic. Francisca Zoraida Véliz Castro Mg. DUIE
CI 1303789349

Referencias

1. García-González R, Cervantes-García E, Reyes-Torres A. Tuberculosis, un desafío del siglo XXI. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2016;63(2):9.
2. Paneque Ramos E, Rojas Rodríguez LY, Pérez Loyola M. La tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2018;17(3):353-63.
3. Arias M F, Herrera M T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir.* diciembre de 2016;32(4):254-9.
4. De Almeida IN, Gonzalves Vasconcellos SE, De Assis Figueredo LJ, Teixeira-Dantas NG, Augusto CJ, Amaral Hadaad JP, et al. Frequency of the Mycobacterium tuberculosis RDRio genotype and its association with multidrug-resistant tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 25 de junio de 2019;19:556.
5. Tatés-Ortega N, Álvarez J, López L, Mendoza-Ticona A, Alarcón-Arrascue E. Pérdida en el seguimiento de pacientes tratados por tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogorresistente en Ecuador. *Rev Panam Salud Pública.* 20 de diciembre de 2019;43:e91.
6. Franco Sotomayor G, León Benítez M. Detección de genes asociados a resistencia para isoniacida y rifampicina en cepas de Mycobacterium tuberculosis en Ecuador. *Revista científica diital INSPILIP.* 2017;18.
7. Valcárcel-Pérez I, Molina JL, Ávila AP. Factores predictivos de tuberculosis pulmonar en personas privadas de la libertad, Ecuador 2019. *Metro Cienc.* 30 de abril de 2021;29(2):38-44.
8. Jabeen K, Shakoor S, Malik F, Hasan R. Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from Pakistan 2010-2014: Implications for disease control. *Int J Mycobacteriology.* marzo de 2015;4 Suppl 1:47-8.
9. Wang X hua, Ma A guo, Han X xia, Gu X ming, Fu L ping, Li P gang, et al. Correlations between drug resistance of Beijing/W lineage clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis and sublineages: a 2009-2013 prospective study in Xinjiang province, China. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 7 de mayo de 2015;21:1313-8.

10. Rabna P, Ramos J, Ponce G, Sanca L, Mané M, Armada A, et al. Direct Detection by the Xpert MTB/RIF Assay and Characterization of Multi and Poly Drug-Resistant Tuberculosis in Guinea-Bissau, West Africa. *PloS One*. 2015;10(5):e0127536.
11. Ullah I, Javaid A, Tahir Z, Ullah O, Shah AA, Hasan F, et al. Pattern of Drug Resistance and Risk Factors Associated with Development of Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis in Pakistan. *PloS One*. 2016;11(1):e0147529.
12. Rodríguez Hidalgo LA, Chimoy Tuñoque C. Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar en establecimiento penitenciario de varones de Trujillo – Perú. *Acta Med Peru*. 2017;34(3):6.
13. Wu B, Zhang L, Liu Z, He H, Pan A, Wang F, et al. Drug-resistant tuberculosis in Zhejiang Province, China: an updated analysis of time trends, 1999-2013. *Glob Health Action*. 2017;10(1):1293925.
14. Girum T, Muktar E, Lentiro K, Wondiye H, Shewangizaw M. Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis of the prevalence, determinants and treatment outcome. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 14 de junio de 2018;4:5.
15. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis*. marzo de 2019;25(3):457-64.
16. Ali MH, Alrasheedy AA, Hassali MA, Kibuule D, Godman B. Predictors of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in Sudan. *Antibiotics*. 9 de julio de 2019;8(3):90.
17. Tenzin C, Chansatitporn N, Dendup T, Dorji T, Lhazeen K, Tshering D, et al. Factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Bhutan: A nationwide case-control study. *PLoS ONE*. 27 de julio de 2020;15(7):e0236250.
18. Mirzayev F, Viney K, Linh NN, Gonzalez-Angulo L, Gegia M, Jaramillo E, et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J*. 3 de junio de 2021;57(6):2003300.

19. Tacuri Salas FT. Nivel de conocimiento y prevalencia de la tuberculosis pulmonar en el Establecimiento Penitenciario de Tacna. *Investig E Innov Rev Científica Enferm.* 28 de diciembre de 2021;1(2):47-58.
20. Lecai J, Mijiti P, Chuangyue H, Mingzhen L, Qian G, Weiguo T, et al. Predictors and Trends of MDR/RR-TB in Shenzhen China: A Retrospective 2012–2020 Period Analysis. *Infect Drug Resist.* 27 de octubre de 2021;14:4481-91.
21. Carranza C, Herrera MT, Guzmán-Beltrán S, Salgado-Cantú MG, Salido-Guadarrama I, Santiago E, et al. A Dual Marker for Monitoring MDR-TB Treatment: Host-Derived miRNAs and M. tuberculosis-Derived RNA Sequences in Serum. *Front Immunol.* 4 de noviembre de 2021;12:760468.
22. Wakjira MK, Sandy PT, Mavhandu-Mudzusi AH. Treatment outcomes of patients with MDR-TB and its determinants at referral hospitals in Ethiopia. *PLoS ONE.* 17 de febrero de 2022;17(2):e0262318.
23. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatría.* 1 de enero de 2018;88(1):52.e1-52.e12.
24. García JI, Allué-Guardia A, Tampi RP, Restrepo BI, Torrelles JB. New Developments and Insights in the Improvement of Mycobacterium Tuberculosis Vaccines and Diagnostics Within the End TB Strategy. *Curr Epidemiol Rep.* 2021;8(2):33-45.
25. Lorenzo Rubio J, González Martín A, Rodríguez González A, Quesada González G, Rodríguez Sanz. Tuberculosis: un problema social. *Gac Médica Espirituana.* 21 de junio de 2017;4(1):6.
26. MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, Date A, Maloney S, Floyd K. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets — Worldwide, 2018. *Morb Mortal Wkly Rep.* 20 de marzo de 2020;69(11):281-5.
27. Izaguirre Ravines FV. Factores de riesgo para tuberculosis multidrogo resistente en pacientes de la ESN-PCT de una micro red de Lima. 2016 [Internet]. [Perú]: Universidad acional Mayor de San Marcos; 2017 [citado 5 de enero de 2022]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/5887>

28. Cegielski JP. Tuberculosis Multidrogo resistente en la era final de la Tuberculosis. Rev Peru Med Exp Salud Pública. marzo de 2018; 35:110-7.
29. Dueñas M, Cardona D. Factores relacionados con la adherencia al tratamiento en pacientes con tuberculosis. Pereira, Colombia 2012-2013. Biomédica. 13 de abril de 2016;36(3):423-31.
30. Acevedo GA, Vega A, Ribón W. Tuberculosis Multidrogoresistente. Rev Univ Ind Santander Salud. 2015;45(3):87-92.
31. Zaw MT, Emran NA, Lin Z. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Infect Public Health. 1 de septiembre de 2018;11(5):605-10.
32. Schön T, Miotto P, Köser CU, Viveiros M, Böttger E, Cambau E. Mycobacterium tuberculosis drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. Clin Microbiol Infect. 1 de marzo de 2017;23(3):154-60.
33. Maldonado Alvarado AM, Lozano Ruiz LK. Influencia de la depresión sobre la adherencia al tratamiento en pacientes con tuberculosis mutidrogoresistente en el Hospila Regional de Pucallpa en el periodo Enero 2014 - Diciembre 2015 [Internet] [Para optar el título profesional de médico cirujano]. [Perú]: Universidad Nacional de Ucayali; 2016. Disponible en: <http://repositorio.unu.edu.pe/bitstream/handle/UNU/1611/000002027T.pdf?seque>
34. Bisso Andrade, Aland. Resistencia a los antimicrobianos. So Peru Med Interna. 2018;3(2):50-9.
35. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. septiembre de 2015;5(9):a017863.
36. Molina Cano, Ángel, Romero Candell, Gregorio. Actualización en el manejo de la tuberculosis [Internet]. España: Fundación BIOTYC; 2018 [citado 2 de junio de 2022]. 215 p. Disponible en: https://www.chospab.es/biblioteca/libros/Manual_Tuberculosis.pdf#page=171
37. (Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM). Metodología de la Investigación. Un enfoque práctico [Internet]. México, D. F; 2018. Disponible en:

- <https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/publicaciones/libros/cbiologicas/libros/MetodologiadelainvestigacionUnenfoquepractico.pdf>
38. Rizo Maradiaga, Janett. Técnicas de investigación documental. 2015.
 39. Universidad La Salle. Guía: Citas y referencias en Vancouver [Internet]. 2021. Disponible en:
https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1009&context=recursos_bibliograficos
 40. Universidad Estatal del Sur de Manabí, UNESUM. El órgano colegial o académico Superior de la Universidad Estatal del Sur de Manabí [Internet]. 2001. Disponible en:
<https://drive.google.com/file/d/0B1yqOTYPrKWPNjdoSHNaT1RYNHM/view?resourcekey=0-r4VXWuCd4k-k3QKkMdjAJg>
 41. Cucunawangsih, Wiwing V, Widysanto A, Lugito NPH. Mycobacterium tuberculosis resistance pattern against first-line drugs in patients from urban area. *Int J Mycobacteriology*. 1 de diciembre de 2015;4(4):302-5.
 42. Hu Y, Zhao Q, Werngren J, Hoffner S, Diwan VK, Xu B. Drug resistance characteristics and cluster analysis of *M. tuberculosis* in Chinese patients with multiple episodes of anti-tuberculosis treatment. *BMC Infect Dis*. 7 de enero de 2016; 16:4.
 43. Rahman A, Ferdous SS, Ahmed S, Rahman SMM, Uddin MKM, Pholwat S, et al. Pyrazinamide Susceptibility and *pncA* Mutation Profiles of *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Bangladesh. *Antimicrob Agents Chemother*. septiembre de 2017;61(9):e00511-17.
 44. Sengstake S, Bergval IL, Schuitema AR, de Beer JL, Phelan J, de Zwaan R, et al. Pyrazinamide resistance-conferring mutations in *pncA* and the transmission of multidrug resistant TB in Georgia. *BMC Infect Dis*. 12 de julio de 2017; 17:491.
 45. Mansoori N, Douraghi M, Rajabloo AA, Taziki M, Yaseri M, Vaziri F. Mycobacterium tuberculosis Complex Drug Resistance in a High Tuberculosis Incidence Area from the WHO Eastern Mediterranean Region. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2017;20(1):428-34.

46. Kidenya BR, Mshana SE, Fitzgerald DW, Ocheretina O. Genotypic Drug Resistance using Whole-genome Sequencing of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from Northwestern Tanzania. *Tuberc Edinb Scotl.* marzo de 2018; 109:97-101.
47. Gautam SS, Mac Aogáin M, Cooley LA, Haug G, Fyfe JA, Globan M, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Tasmania and genomic characterisation of its first known multi-drug resistant case. *PLoS ONE.* 21 de febrero de 2018;13(2): e0192351.
48. Song WM, Li YF, Ma XB, Liu JY, Tao NN, Liu Y, et al. Primary drug resistance of mycobacterium tuberculosis in Shandong, China, 2004-2018. *Respir Res.* 18 de octubre de 2019;20(1):223.
49. Jabbar A, Phelan JE, de Sessions PF, Khan TA, Rahman H, Khan SN, et al. Whole genome sequencing of drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from a high burden tuberculosis region of North West Pakistan. *Sci Rep.* 18 de octubre de 2019; 9:14996.
50. Al-Mutairi NM, Ahmad S, Mokaddas EM. Molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB) isolates identifies local transmission of infection in Kuwait, a country with a low incidence of TB and MDR-TB. *Eur J Med Res.* 5 de diciembre de 2019; 24:38.
51. Xia H, van den Hof S, Cobelens F, Zhou Y, Zhao B, Wang S, et al. Value of pyrazinamide for composition of new treatment regimens for multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in China. *BMC Infect Dis.* 7 de enero de 2020; 20:19.
52. Liu Q, Yang D, Qiu B, Martinez L, Ji Y, Song H, et al. Drug resistance gene mutations and treatment outcomes in MDR-TB: A prospective study in Eastern China. *PLoS Negl Trop Dis.* 20 de enero de 2021;15(1):e0009068.
53. Özgür D, Tezcan Ülger S, Kayar MB, Biçmen C, Aslantürk A, Ülger M, et al. [Investigation of pncA, rpsA and panD Gene Mutations Associated with Resistance in Pyrazinamide-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates and Spoligotyping]. *Mikrobiyol Bul.* abril de 2022;56(2):191-205.
54. Khan FU, Rehman A ur, Khan FU, Hayat K, Khan A, Ahmad N, et al. Assessment of Factors Associated with Unfavorable Outcomes among Drug-Resistant TB Patients: A 6-

- Year Retrospective Study from Pakistan. *Int J Environ Res Public Health*. 29 de enero de 2022;19(3):1574.
55. Khan MA, Mehreen S, Basit A, Khan RA, Jan F, Ullah I, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with multi-drug resistant tuberculosis at a tertiary care hospital in Peshawar, Pakistan. *Saudi Med J*. diciembre de 2015;36(12):1463-71.
 56. Ullah I, Shah AA, Basit A, Ali M, Khan A, Ullah U, et al. Rifampicin resistance mutations in the 81 bp RRDR of rpoB gene in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates using Xpert MTB/RIF in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 12 de agosto de 2016;16(1):413.
 57. Nguyen HB, Nguyen NV, Tran HTG, Nguyen HV, Bui QTT. Prevalence of resistance to second-line tuberculosis drug among multidrug-resistant tuberculosis patients in Viet Nam, 2011. *West Pac Surveill Response J WPSAR*. junio de 2016;7(2):35-40.
 58. Hamusse SD, Teshome D, Hussen MS, Demissie M, Lindtjørn B. Primary and secondary anti-tuberculosis drug resistance in Hitossa District of Arsi Zone, Oromia Regional State, Central Ethiopia. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 [citado 24 de mayo de 2022];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4950499/>
 59. Ombura IP, Onyango N, Odera S, Mutua F, Nyagol J. Prevalence of Drug Resistance Mycobacterium Tuberculosis among Patients Seen in Coast Provincial General Hospital, Mombasa, Kenya. *PloS One*. 2016;11(10):e0163994.
 60. Ahmad N, Javaid A, Sulaiman SAS, Ming LC, Ahmad I, Khan AH. Resistance patterns, prevalence, and predictors of fluoroquinolones resistance in multidrug resistant tuberculosis patients. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. febrero de 2016;20(1):41-7.
 61. Kashongwe MI, Mbulula L, Umba P, Lepira FB, Kaswa M, Kashongwe ZM. Factors Associated with Mortality among Multidrug Resistant Tuberculosis MDR/RR-TB Patients in Democratic Republic of Congo. *J Tuberc Res*. 13 de octubre de 2017;5(4):276-91.
 62. Oudghiri A, Karimi H, Chetioui F, Zakham F, Bourkadi JE, Elmessaoudi MD, et al. Molecular characterization of mutations associated with resistance to second-line tuberculosis drug among multidrug-resistant tuberculosis patients from high prevalence tuberculosis city in Morocco. *BMC Infect Dis*. 27 de febrero de 2018;18(1):98.

63. Forson A, Kwara A, Kudzawu S, Omari M, Otu J, Gehre F, et al. A cross-sectional study of tuberculosis drug resistance among previously treated patients in a tertiary hospital in Accra, Ghana: public health implications of standardized regimens. *BMC Infect Dis.* 2 de abril de 2018;18:149.
64. Mesfin EA, Beyene D, Tesfaye A, Admasu A, Addise D, Amare M, et al. Drug-resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains and associated risk factors among multi drug-resistant tuberculosis suspected patients from Ethiopia. *PloS One.* 2018;13(6):e0197737.
65. Ali MH, Alrasheedy AA, Kibuule D, Godman B, Hassali MA, Ali HMH. Assessment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment outcomes in Sudan; findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2 de noviembre de 2019;17(11):927-37.
66. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, Toloba Y, Dabita DK, Diarra B, et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int J Infect Dis.* 1 de abril de 2019;81:149-55.
67. Mok J, Kang H, Koh WJ, Jhun BW, Yim JJ, Kwak N, et al. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. *Eur Respir J [Internet].* 1 de noviembre de 2019 [citado 25 de julio de 2022];54(5). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/54/5/1900811>
68. Martínez-Romero MR, Secretário-Chilemo T, Lemus-Molina D, Mederos-Cuervo LM, Sardiñas-Aragón M, García-León G, et al. Evaluación del Xpert MTB RIF para el diagnóstico de tuberculosis y detección de resistencia a rifampicina en grupos vulnerables. *Neumol Cir Tórax.* septiembre de 2019;78(3):284-9.
69. Gómez IT, Llerena CR, Zabaleta AP. Tuberculosis y tuberculosis farmacorresistente en personas privadas de la libertad. Colombia, 2010-2012. *Rev Salud Pública.* enero de 2015;17(1):97-105.
70. Monteserin J. Genotipos de *Mycobacterium tuberculosis* prevalentes en Argentina y su relación con mutaciones de resistencia a isoniácida [Internet]. [Argentina]: Universidad Nacional de Quilmes; 2015. Disponible en:

https://ridaa.unq.edu.ar/bitstream/handle/20.500.11807/205/TD_2016_monteserin_002.pdf?sequence=1&isAllowed=y

71. Valença MS, Scaini JLR, Abileira FS, Gonçalves CV, von Groll A, Silva PEA. Prevalence of tuberculosis in prisons: risk factors and molecular epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 de octubre de 2015;19(10):1182-7.
72. Polo CL, Arias AV, Suárez AKB. Resistencia a isoniazida y rifampicina en aislados de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con coexistencia de tuberculosis y Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Colombia 2010 – 2012. *Rev Médicas UIS*. 2016;29(2):3.
73. Nora M, Beatriz DG, Belén I. Evolución de la tuberculosis resistente en la Provincia de Buenos Aires en el período 2006 a 2014. 2016;16:9.
74. Pavlenko E, Barbova A, Hovhannesian A, Tsenilova Z, Slavuckij A, Shcherbak-Verlan B, et al. Alarming levels of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: results from the first national survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 de febrero de 2018;22(2):197-205.
75. Rodríguez Hidalgo LA, Chimoy Tuñoque C. Características epidemiológicas de tuberculosis pulmonar en establecimiento penitenciario de varones de Trujillo - Perú. *Acta Médica Peru*. julio de 2017;34(3):182-7.
76. Lozada OR, Asalde CAB. Perfil epidemiológico de las resistencias a fármacos antituberculosis en el distrito de La Victoria, Lima. *UCV - Sci*. 2017;9(2):164-70.
77. Bazán Ruiz S, Ancajima-More EJ, Lachira Albán A, Mejia CR. Factores asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en el departamento de Piura, Perú 2009-2014. *Infectio*. enero de 2019;23(1):10-5.
78. Salazar De La Cuba AL, Ardiles Paredes DF. Factores asociados a tuberculosis auto-reportada en personas privadas de la libertad de los establecimientos penitenciarios del Perú en el 2016. *Univ Peru Cienc Apl UPC [Internet]*. 12 de diciembre de 2018 [citado 30 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/625156>
79. Gómez Janniere De Jessany JM. Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en paciente con tuberculosis 2011 -2015. Panamá [Internet] [Maestría en Salud Pública]. [Panamá]: Universidad de Panamá; 2018. Disponible en: <http://up-rid.up.ac.pa/1463/1/jeritza%20gomez.pdf>

80. Valcárcel-Pérez I, Molina JL, Ávila AP. Factores predictivos de tuberculosis pulmonar en personas privadas de la libertad, Ecuador 2019. *Metro Cienc.* 30 de abril de 2021;29(2):38-44.
81. Martínez-Romero MR, Secretário-Chilemo T, Lemus-Molina D, Mederos-Cuervo LM, Sardiñas-Aragón M, García-León G, et al. Evaluación del Xpert MTB RIF para el diagnóstico de tuberculosis y detección de resistencia a rifampicina en grupos vulnerables. *NCT Neumol Cir Tórax.* 2019;78(3):284-9.
82. Mayta More JA. Hallazgos radiológicos en los exámenes de tórax de los pacientes privados de la libertad, Establecimiento Penitenciario de Huacho, abril – junio, año 2019. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2020 [citado 30 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16352>
83. Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, Drobniewski F, Cirillo DM, Nikolayevskyy V. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 1 de febrero de 2017;23(2):61-8.
84. Aftab A, Afzal S, Qamar Z, Idrees M. Early detection of MDR Mycobacterium tuberculosis mutations in Pakistan. *Sci Rep.* 18 de agosto de 2021;11:16736.
85. Martínez LMW, Castro GP, Guerrero MI. A molecular platform for the diagnosis of multidrug-resistant and pre-extensively drug-resistant tuberculosis based on single nucleotide polymorphism mutations present in Colombian isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* febrero de 2016;111(2):93-100.
86. Charro Herrera R, González Rodríguez I, Hernández Faure C, de la Cruz Vázquez R, Licea Sierra B de la C, Charro Herrera R, et al. Caracterización de la tuberculosis en pacientes de la provincia Guantánamo, Cuba. *Rev Inf Científica.* agosto de 2020;99(4):321-30.
87. Wingfield T, Boccia D, Tovar MA, Huff D, Montoya R, Lewis JJ, et al. Designing and implementing a socioeconomic intervention to enhance TB control: operational evidence from the CRESIPT project in Peru. *BMC Public Health.* 21 de agosto de 2015;15:810.
88. Del Pino S, Del Granado M, Rodríguez E. Situación de la tB, el SIDA y las enfermedades desatendidas en las prisiones de Latinoamérica: un enfoque inter-programático. 2014; Disponible en: http://sanipe.es/datos/RESP_CONGRESO_COMPLETA.pdf#page=27

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).