



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE POSGRADO

Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular

TEMA

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS
DE PRIMERA LÍNEA RIFAMPICINA, ISONIAZIDA EN PACIENTES
DEL CANTÓN SANTA ROSA.

ARTICULO CIENTÍFICO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MAGISTER EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CLÍNICO Y
MOLECULAR

AUTOR: BQ F. RUTH DEL ROCIO CASTILLO PALADINEZ

DIRECTOR: Q.F. JONNATHAN GERARDO ORTIZ, MSC.

CUENCA – ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARRO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE POSGRADO

Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular

TEMA

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS
DE PRIMERA LÍNEA RIFAMPICINA, ISONIAZIDA EN PACIENTES
DEL CANTÓN SANTA ROSA.

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MAGISTER EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO
CLÍNICO Y MOLECULAR**

AUTOR: BQ F. RUTH DEL ROCIO CASTILLO PALADINEZ

DIRECTOR: Q.F. JONNATHAN GERARDO ORTIZ, MSC.

CUENCA – ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLL

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo conocer la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea Isoniacida y Rifampicina, implementados como régimen terapéutico en pacientes con tuberculosis pulmonar y así poder determinar sus factores asociados, en la mutiresistencia en pacientes con tuberculosis en el Cantón Santa Rosa.

Mediante la técnica Xpert® nos permite la detección del *Mycobacterium tuberculosis* y simultáneamente las mutaciones de resistencia más comunes a rifampicina e isoniazida en menos de 2 horas. Los hallazgos de este estudio evidencian que la tuberculosis pulmonar en el Hospital Santa Teresita afecta principalmente a varones (63%) y a personas en edad adulta (81,5%), con una fuerte concentración de casos en el cantón Santa Rosa, que por sí solo aporta casi un tercio de la muestra (29,6%). Asimismo, pone de manifiesto que existen zonas geográficas donde la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* es más intensa, lo que demanda intervenciones focalizadas en prevención, diagnóstico temprano y seguimiento clínico. En lo referente a la resistencia a los medicamentos de primera línea, se observó que el 29,6% de los pacientes presentó resistencia a la isoniazida y el 25,9% a la rifampicina, porcentajes elevados si se considera que ambos fármacos constituyen la base del esquema estándar de tratamiento. Si bien todavía más de la mitad de las muestras resultaron sensibles (61,1% a isoniazida y 64,8% a rifampicina), la proporción de resistencia encontrada confirma un riesgo importante de tuberculosis multirresistente (MDR-TB). Este panorama alerta sobre la urgencia de reforzar los programas de control, mejorar la adherencia al tratamiento y garantizar el acceso oportuno a pruebas moleculares de alta sensibilidad como el GeneXpert, con el fin de evitar el aumento progresivo de cepas resistentes que podrían poner en jaque la efectividad del tratamiento convencional.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, resistencia, rifampicina, isoniazida, tuberculosis, sensibilidad antimicrobiana, tuberculosis resistente, tratamiento antituberculoso.

ABSTRACT

This research study aims to understand resistance to first-line antituberculosis drugs isoniazid and rifampicin, used as therapeutic regimens in patients with pulmonary tuberculosis, and thus determine their associated factors in multiresistance in patients with tuberculosis in the Santa Rosa Canton. The Xpert® technique allows us to simultaneously detect *Mycobacterium tuberculosis* and the most common resistance mutations to rifampicin and isoniazid in less than 2 hours. The findings of this study show that pulmonary tuberculosis at Santa Teresita Hospital primarily affects men (63%) and adults (81.5%), with a high concentration of cases in the Santa Rosa Canton, which alone accounts for almost a third of the sample (29.6%). It also highlights the presence of geographic areas where *Mycobacterium tuberculosis* transmission is more intense, requiring interventions focused on prevention, early diagnosis, and clinical follow-up. Regarding resistance to first-line drugs, 29.6% of patients were found to be resistant to isoniazid and 25.9% to rifampin, high percentages considering that both drugs are the basis of standard treatment regimens. Although more than half of the samples were still sensitive (61.1% to isoniazid and 64.8% to rifampin), the proportion of resistance found confirms a significant risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). This situation highlights the urgency of strengthening control programs, improving treatment adherence, and ensuring timely access to highly sensitive molecular tests such as GeneXpert, in order to prevent the progressive increase in resistant strains that could jeopardize the effectiveness of conventional treatment.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, resistance, rifampicin, isoniazid, tuberculosis, antimicrobial susceptibility, resistant tuberculosis, antituberculosis treatment.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo ácido-alcohol resistente caracterizado por su pared celular rica en lípidos, lo que le otorga una notable capacidad de supervivencia y resistencia frente a las defensas del huésped y algunos antimicrobianos. A pesar de los avances en salud pública y la disponibilidad de tratamientos efectivos, la TB sigue siendo uno de los principales problemas de salud global, especialmente en países de bajos y medianos ingresos (1). El abordaje terapéutico estándar se basa en esquemas combinados de antibióticos, con el objetivo de erradicar la bacteria, prevenir recaídas y evitar la aparición de resistencias. Dentro de estos esquemas, la rifampicina y la isoniazida ocupan un lugar central como fármacos de primera línea.

Por otra parte, la rifampicina es un antibiótico bactericida que actúa inhibiendo la ARN polimerasa dependiente de ADN, bloqueando así la síntesis de ARN y, por ende, de proteínas esenciales para la viabilidad del bacilo. Su inclusión en los regímenes terapéuticos ha representado un avance decisivo, ya que acorta la duración del tratamiento y reduce el riesgo de transmisión. Sin embargo, el uso inadecuado o incompleto de este fármaco ha favorecido la aparición de cepas resistentes, lo que constituye una de las principales amenazas para el control de la tuberculosis (2). La resistencia a rifampicina se considera un marcador crítico, pues suele asociarse a multirresistencia cuando se acompaña de resistencia a la isoniazida.

El uso combinado de rifampicina e isoniazida, junto con otros antibióticos como la pirazinamida y el etambutol, constituye la base del tratamiento estándar de la tuberculosis sensible. Sin embargo, la emergencia de cepas resistentes, denominadas TB multirresistente (MDR-TB) y TB extensamente resistente (XDR-TB), plantea un reto terapéutico y epidemiológico de gran magnitud. La resistencia compromete no solo la eficacia individual de los fármacos, sino también la viabilidad de los esquemas cortos de tratamiento, obligando a recurrir a alternativas más prolongadas, costosas y con mayores efectos adversos.

1. CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes y justificación

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad reemergente que, a pesar de los esfuerzos científicos para su erradicación, esta no se ha podido lograr sino apenas y de alguna forma encontrar tratamientos eficaces para el control de la misma (1). Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los antibióticos son una amenaza para los avances en la contención de la epidemia mundial de tuberculosis (2).

En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que diez millones de personas desarrollaron la enfermedad. De estos casos, 500 000 tuvieron tuberculosis resistente a rifampicina, de los cuales el 78% fue tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR); es decir, presentaron resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina (TB-XDR) (3). La incidencia de la multidrogorresistencia (MDR) adquirida a drogas antituberculosas en el Ecuador es aproximadamente del 27,83 % (4).

Las Provincias con mayor incidencia de Tuberculosis son en primer lugar Guayas con 3.354 casos, El Oro con 444 casos de TB, Los Ríos con 367 casos de TB sensible (5). El presente trabajo de investigación tiene como objetivo conocer la resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea Isoniacida y Rifampicina, implementados como régimen terapéutico en pacientes con tuberculosis pulmonar, y así poder determinar sus factores asociados, en la mutirresistencia en pacientes con tuberculosis en el Cantón Santa Rosa. Mediante la técnica Xpert® nos permite la detección del *Mycobacterium tuberculosis* y simultáneamente las mutaciones de resistencia más comunes a rifampicina e isoniazida en menos de 2 h. Siendo fundamental para mejorar la atención al paciente y reducir la propagación de la tuberculosis. El ensayo Xpert® es una prueba rápida y automatizada que puede detectar tanto la TB como la resistencia de los fármacos de primera línea.

La detección temprana de cepas resistentes a drogas de primera línea, contribuiría a un mejor manejo terapéutico del paciente con drogas de segunda línea y disminución del riesgo de propagación de cepas de TB-MDR. Así el trabajo Investigativo es con el fin de colaborar de alguna manera con nuestro aporte a la población y de esta manera ayudar a los pacientes con tuberculosis pulmonar del Cantón Santa Rosa de la Provincia de el Oro.

1.2. Estado del Arte

1.2.1 Historia de la Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa bacteriana crónica transmisible, producida generalmente por *M. tuberculosis*, el cual puede permanecer hasta 8 horas suspendido en el ambiente luego de ser expulsado por una persona infectada (6).

El *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, es un bacilo curvo de 0,3-0,6 µm de ancho y de 1-4 µm de largo, es el agente causal de la mayoría de los casos la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Usualmente la TB compromete el pulmón, por su órgano de origen se denomina tuberculosis pulmonar, pero también puede afectar otros órganos como: riñones, ganglios linfáticos, hueso, sistema nervioso central, órganos genitales, pericardio, peritoneo, articulaciones entre otros, en este caso se denomina tuberculosis extrapulmonar (7).

El ser humano es el principal reservorio y huésped de *M. tuberculosis*. Toda persona a lo largo de la vida se expone a las fuentes de infección existentes en la comunidad, generalmente otra persona infectada con una alta carga bacilar que está eliminando los bacilos al toser, estornudar o cantar. La transmisión se produce de persona a persona a través de las vías respiratorias, en su nuevo huésped, el bacilo puede conducir a la enfermedad de forma inmediata, situación poco frecuente, o puede permanecer muchos años inactivo, encapsulado, a este fenómeno se lo conoce como TB latente. Por este motivo el riesgo de infección de TB está determinado fundamentalmente por el número de fuentes de contagio existentes en la comunidad, los determinantes sociales y las condiciones económicas y culturales de la población. Adicional a ello, la edad y las condiciones de salud propias del paciente que comprometan la competencia de su sistema inmunológico es un aspecto fundamental a considerarse en la transmisión de la enfermedad, pues son este tipo de usuarios los que desarrollan la tuberculosis activa (7).

Durante el 2014, la OMS estimó en 9,6 millones los casos nuevos de tuberculosis y una incidencia de 133 casos por 100.000 habitantes en el mundo, de los cuales solo se reportaron 6,3 millones. En ese mismo año, se estimaron 480.000 casos nuevos de tuberculosis multirresistente, definida como la resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina (8). A nivel mundial, en 2021, se estimaron que 10.6 millones de personas enfermaron de tuberculosis, y 1.6 millones fallecieron por esta causa; de ellas, 187.000 tenían coinfección con el VIH (9). En las Américas, en 2021, se estimaron 309.000 casos de tuberculosis y se notificaron 215.116 de TB (9). Aunque la tuberculosis está presente en todo el mundo hay 30 países que engloban la mayor carga de morbilidad: Angola, Bangladesh, Brasil, China, Congo, Etiopía, Filipinas, Gabón, India, Indonesia, Kenya, Lesotho, Liberia, Mongolia, Mozambique, Myanmar, Namibia, Nigeria, Pakistán, Papua Nueva Guinea, República Centroafricana, República Democrática del Congo, República Popular Democrática de Corea, República Unida de Tanzania, Sierra Leona, Sudáfrica, Tailandia, Uganda, Viet Nam y Zambia (10).

En países de América Latina, como Perú, se reportaron 42940 casos de tuberculosis (TB) en el año 2021, ocupando esta enfermedad el undécimo lugar entre las principales causas de muerte en general. La resistencia a los antimicrobianos representa una gran amenaza para la salud y la seguridad mundial. Se estima que el 3,3 % de los pacientes con TB recién diagnosticada y el 20,1 % de aquellos previamente tratados presentan resistencia a rifampicina (R) e isoniacida (H), condición conocida como tuberculosis multidrogoresistente (MDR-TB) (11). La rifampicina e isoniacida representan la piedra angular de tratamiento de primera, la H es fundamental no solo para el tratamiento de la TB activa, sino también para la terapia preventiva. Las personas infectadas con una cepa de TB que es resistente a los medicamentos utilizados para el tratamiento, especialmente la R y/o la H, tienen una menor probabilidad de curarse y un mayor riesgo de muerte, por ello es muy importante la vigilancia

de la resistencia a los medicamentos antituberculosos con pruebas de rutina a todos los pacientes con TB y así tener un mejor control de la tuberculosis, pudiendo tener regímenes de tratamiento apropiados y oportunos (11).

En 2018, en Ecuador se diagnosticaron 6094 casos de tuberculosis sensible con una tasa de incidencia de 34,53 por cada 100000 habitantes (12). Se llevó a cabo un estudio con diseño no experimental, descriptivo y de corte transversal, bajo un enfoque cuantitativo, en la ciudad de Guayaquil. El objetivo principal fue caracterizar las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de la tuberculosis resistente a fármacos de primera línea en el cantón Durán. Durante el período de análisis se registraron 1.111 casos nuevos de tuberculosis, de los cuales 45 presentaron resistencia a dichos medicamentos. El procesamiento de las muestras se efectuó en el Laboratorio del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), utilizando la técnica GeneXpert, basada en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR), lo que permitió obtener un diagnóstico rápido y confiable de la enfermedad.

1.3. Tuberculosis Pulmonar

1.3.1 Tuberculosis pulmonar primaria.

Aparece tras la infección inicial por los bacilos del complejo *M. tuberculosis*. Los lóbulos afectados suelen ser el lóbulo medio y el inferior, ya que en ellos se distribuye mejor el aire inspirado, además suele acompañarse de adenopatías hiliares o paratraqueales. Sin embargo, los niños muy pequeños y las personas inmunodeprimidas, cuyo sistema inmunitario no sea capaz de controlar la infección, pueden desarrollar grandes lesiones que evolucionen a la formación de cavidades y provoquen derrame pleural. Las principales complicaciones son atelectasias segmentarias o lobulares debidas a adenopatías hiliares o mediastínicas que hayan crecido mucho y compriman u obstruyan los bronquios. Además, si los bacilos alcanzan el torrente sanguíneo, podrán diseminarse por varios órganos donde producirán nuevas lesiones granulomatosas. En personas sanas estas lesiones secundarias suelen evolucionar hacia la curación pero las personas inmunodeprimidas pueden sufrir una tuberculosis diseminada (13).

1.3.2 Tuberculosis pulmonar secundaria.

La tuberculosis pulmonar secundaria se debe, en la mayoría de los casos, a la reactivación de una infección tuberculosa latente. Suele localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, así como en los segmentos superiores de los lóbulos medios. Esta localización característica se explica porque en esas zonas la concentración de oxígeno es mayor, lo que favorece la multiplicación de los bacilos. La forma de presentación clínica es muy variable, pudiendo encontrarse desde pequeños infiltrados parenquimatosos hasta extensas cavidades. Estas cavidades o cavernas vierten su contenido en las vías respiratorias, diseminando la infección hacia otras áreas pulmonares.

Las manifestaciones clínicas iniciales, tanto en la tuberculosis primaria como en la secundaria, suelen ser inespecíficas. Lo más habitual es que el paciente presente síntomas de varias semanas de evolución, predominando los síntomas generales como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, anorexia, malestar y debilidad. Puede presentarse dolor pleurítico

cuando existen lesiones parenquimatosas subpleurales, y las formas más extensas pueden producir disnea e incluso insuficiencia respiratoria aguda. Casi siempre aparece tos, que inicialmente es seca y posteriormente se torna productiva, llegando en ocasiones a contener estrías de sangre en el esputo. Entre las complicaciones se incluyen: hemoptisis, neumotórax, bronquiectasias, destrucción de áreas pulmonares, cáncer, tromboembolismos y aspergilosis crónica (14).

1.3.3 Tuberculosis Extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar (TB-EP) resulta de la diseminación hematógena o linfática del bacilo, la cual puede producirse tanto a partir de una infección primaria como de la reactivación de un foco latente. Esta forma de diseminación puede afectar a prácticamente cualquier órgano, entre ellos la pleura, los ganglios linfáticos, el abdomen, el sistema osteoarticular, el sistema nervioso central, el aparato genitourinario, el pericardio y la piel (15).

La diseminación inicial ocurre mediante el transporte de macrófagos infectados a través de la vía linfática hacia los grupos ganglionares hiliares, mediastínicos, supraclaviculares y retroperitoneales; o bien, por vía hematógena hacia órganos como los riñones, las epífisis de huesos largos, las vértebras y las meninges.

Antes de que se desarrolle la respuesta de hipersensibilidad retardada, el crecimiento de los bacilos progresa tanto en el foco inicial como en los focos metastásicos. Esto da origen, en la mayoría de los casos, a sitios de infección progresiva o bien a infecciones latentes (16).

1.4. Fisiopatología

Infección primaria por tuberculosis

La infección tuberculosa requiere la inhalación de partículas suficientemente pequeñas para atravesar las defensas de las vías respiratorias superiores y depositarse en las regiones profundas de los pulmones, generalmente en los espacios aéreos subpleurales de los lóbulos medio o inferior. Las gotas de mayor tamaño tienden a alojarse en las vías aéreas proximales y no producen infección. La enfermedad suele originarse a partir de un único núcleo de gotas que contiene unos pocos microorganismos; incluso un solo bacilo puede ser suficiente para causar infección en individuos altamente susceptibles, mientras que en personas con menor susceptibilidad se requiere una exposición repetida para desarrollar la infección (17).

Para que la infección se establezca, los macrófagos alveolares deben fagocitar a los bacilos *Mycobacterium tuberculosis*. Aquellos que no logran ser destruidos se replican en el interior de los macrófagos, hasta provocar la muerte de la célula hospedadora, con la participación de linfocitos CD8. En la zona afectada se acumulan células inflamatorias que generan una neumonitis localizada, la cual coalesce y da lugar a los tubérculos característicos observables en el examen histológico (18).

Durante las primeras semanas de la infección, algunos macrófagos infectados migran hacia los ganglios linfáticos regionales, accediendo posteriormente al torrente sanguíneo. Desde allí, los bacilos pueden diseminarse por vía hematógena hacia cualquier órgano, con especial predilección por la porción apicoposterior de los pulmones, las epífisis de los huesos largos, los riñones, los cuerpos vertebrales y las meninges. Esta diseminación

hematogena es menos probable en pacientes con inmunidad parcial, adquirida ya sea por vacunación, por una infección natural previa por *M. tuberculosis* o por exposición a micobacterias ambientales (18).

La infección latente por tuberculosis se presenta tras la mayoría de las infecciones primarias. Aproximadamente en el 95% de los casos, luego de unas tres semanas de crecimiento bacilar incontrolado, el sistema inmunitario logra inhibir la replicación, por lo general antes de la aparición de signos o síntomas clínicos. Los focos bacilares en pulmón u otros órganos se transforman en granulomas de células epitelioides, que con frecuencia presentan centros caseosos y necróticos. En este material, los bacilos tuberculosos pueden sobrevivir durante años, y el equilibrio entre la resistencia del huésped y la virulencia del microorganismo determinará si la infección se resuelve espontáneamente, permanece en estado latente o progresa a enfermedad activa.

1.5. Fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis

El de primera línea incluye fármacos como Isoniacida (I), Rifampicina (R), Etambutol (E), Pirazinamida (P) y Estreptomina (S) (Secretaría De Salud,1993). De acuerdo a los estándares internacionales contra TB, todos aquellos pacientes que no han sido tratados previamente deben recibir tratamiento primario durante 6 meses con fármacos de primera línea. La fase inicial consiste en 2 meses con cuatro antibióticos: I, R, E y P; seguida por la fase de sostén con I y R durante 4 meses más (19).

1.5.1 Resistencia a fármacos de primera Línea, frente al tratamiento de Tuberculosis

Varios factores promueven la resistencia antimicrobiana (RAM implicados en el aumento de los casos de TB-MDR/XDR en diversas regiones del mundo.

Fármaco-resistencia constitutiva La resistencia constitutiva o intrínseca, se define como la fármaco-resistencia de cualquier especie bacteriana que no ha sido adquirida como resultado de la exposición a antibióticos (20).

Permeabilidad reducida de la pared celular micobacteriana: La resistencia intrínseca en MTB se ha atribuido al hecho de poseer una pared celular compleja constituida por una gran cantidad de lípidos, proteínas y polisacáridos que le confieren una característica hidrófoba con permeabilidad celular restringida para un gran número de compuestos antibacterianos. Las capas de péptidoglicano y arabinogalactano limitan la entrada de moléculas hidrófobas, mientras que la capa de ácidos micólicos limita el acceso de ambas moléculas. Antibióticos hidrofóbicos pueden ingresar a la célula por difusión a través de la bicapa hidrofóbica, mientras que los antibióticos hidrofílicos que no se pueden difundir a través de la pared celular utilizan canales como las porinas (20).

Modificación y degradación enzimática de medicamentos La producción de enzimas es quizá un mecanismo de respuesta bacteriana a los antibióticos, ya que estas utilizan una serie de estrategias para superar las propiedades tóxicas de los antibióticos.

En MTB, la modificación enzimática de medicamentos se debe principalmente a la metilación del ARNr. Por ejemplo, la resistencia intrínseca de MTB a los macrólidos y lincosamidas, se debe al gen *erm37*, el cual codifica una metiltransferasa ARNr. Esta enzima altera las estructuras de los ribosomas de MTB a través de la metilación del 23S ARNr reduciendo la afinidad de los macrólidos y lincosamidas a los ribosomas e impidiendo su actividad inhibitoria en la síntesis de proteínas (21).

Fármaco-resistencia adquirida En bacterias, la resistencia genética generalmente es mediada a través de la adquisición de genes exógenos a través de plásmidos, transposones, integrones y bacteriófagos. Sin embargo, en MTB no se han reportado mecanismos de adquisición de genes de resistencia por dichos elementos. Por lo tanto, la resistencia a medicamentos anti-TB se debe principalmente a alteraciones en genes que codifican blanco de antibióticos, en productos genéticos involucrados en la activación de profármacos o regiones reguladoras. No obstante, no se conoce una alteración genética que por sí misma, dé lugar al fenotipo de TB-MDR/XDR. Sin embargo, numerosos estudios se han realizado para describir los mecanismos genéticos de resistencia en MTB, en los cuales se ha observado que la acumulación de mutaciones en diferentes loci de genes específicos da origen a los fenotipos resistentes MDR y XDR. La transmisión y adquisición de fármaco-resistencia puede depender del linaje genético (21).

Resistencia a isoniácida La INH es un profármaco que es activado por la enzima catalasa-peroxidasa (KatG), la cual es codificada por el gen *katG* para generar una gran variedad de especies reactivas las cuales atacarán múltiples blancos en MTB. Aunque el mecanismo de acción de la INH así como los mecanismos que confieren resistencia son complejos ya que se ven involucrados varios blancos en la micobacteria, se cree que el principal blanco de este medicamento es la enzima enoil-ACP reductasa (InhA), la cual está involucrada en la elongación de los ácidos grasos de cadena larga y la síntesis de ácidos micólicos. Las especies reactivas producidas como consecuencia de la acción del *katG* sobre INH, reaccionan con el NAD(H) para formar el aducto INH-NAD, el cual detiene la actividad de la enzima InhA. Mutaciones en varios genes, incluyendo *katG*, *ahpC*, *inhA*, *kasA* y *ndh* se han asociado con resistencia a INH. Sin embargo, dos mecanismos moleculares han mostrado ser la principal causa de resistencia a este medicamento: mutaciones en los genes *katG*, *inhA* y su región promotora (20).

Resistencia a rifampicina Debido a su eficiente acción antimicrobiana, la RIF junto con la INH, es considerada el núcleo del tratamiento acortado debido a su alta acción bactericida. La resistencia a RIF aparece después de la resistencia a otros medicamentos anti-TB, y es por esto que se ha convertido en un marcador de TB-MDR. El mecanismo de acción de la RIF es inhibir la subunidad β de la enzima ARN polimerasa (codificada por el gen *rpoB*), impidiendo que esta enzima se una al ADN, bloqueando el inicio de la transcripción del ARN. **Resistencia a fluoroquinolonas** La actividad de las FQs contra MTB, su buena distribución tisular y celular, así como los bajos efectos adversos hacen que las FQs sean utilizadas para el tratamiento de aislamientos de MTB-MDR, el tratamiento empírico en comunidades con una alta tasa de MDR o el tratamiento de pacientes con reacciones adversas a los medicamentos de primera línea. Las FQs tienen como blanco las topoisomerasas bacterianas II y IV. En las células, su función específica es catalizar la relajación y el súper enrollamiento del ADN. MTB carece de la topoisomerasa IV e incluye sólo la topoisomerasa II o ADN

girasa, un tetrámero que consiste en dos subunidades A y dos subunidades B, codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB* respectivamente.(20)

La isoniacida junto a rifampicina son los medicamentos de primera línea más eficaces frente a una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo, existen varias mutaciones específicas a las que se les atribuye la expresión fenotípica de resistencia. La isoniacida, una vez captada por el bacilo como prodroga, es activada por el sistema catalasa-peroxidasa, interfiriendo con la biosíntesis de los ácidos micólicos de la pared celular de las micobacterias (22).

1.6. Diagnóstico de Laboratorio

El diagnóstico de laboratorio es un aspecto importante de la estrategia fin de la TB. Una red de laboratorios bien estructurada y funcional que disponga de métodos de diagnóstico rápido es un requisito fundamental para la detección temprana, oportuna y precisa de la TB y de la resistencia a los medicamentos. La adopción de nuevas tecnologías de diagnóstico de TB requiere una infraestructura de laboratorio adecuada, recursos humanos suficientes y la implementación de políticas adecuada a nivel de país para permitir su uso eficaz en los algoritmos de detección y diagnóstico de TB (23).

Los métodos moleculares no sólo han contribuido en el diagnóstico sino también en la tipificación y la detección de resistencia a drogas en el estudio. La mayoría de los primeros estudios de epidemiología molecular aplicados en TB se basaron en el uso del método RFLP de la secuencia de inserción IS de *IS6110* -debido a su reproducibilidad, poder discriminatorio y relativo bajo costo- fue considerado por varios años el método de referencia, permitiendo caracterizar genéticamente aislamientos entre cepas relacionadas y no relacionadas, en la identificación y estudio de resistencia (22).

1.6.1 Diagnóstico Convencional

El diagnóstico de confirmación de una tuberculosis se realiza por la detección del microorganismo en muestras del paciente. La baciloscopia es la forma más habitual de diagnóstico a nivel mundial, aunque el “estándar de oro” es el cultivo (24). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la TB activa sea diagnosticada mediante microscopía de frotis de esputo usando tinción de Ziehl-Neelsen o fluorescencia convencional, además del cultivo bacteriano en medios sólidos de Löwenstein-Jensen(25).

La microscopía de frotis de esputo es a menudo el método estándar utilizado en la mayoría de los lugares con recursos limitados para el diagnóstico de TB, donde los pacientes muestran signos y síntomas de presunción de infección por *M. tuberculosis*. Desafortunadamente, puede conducir a resultados falsos negativos cuando se ha producido una replicación bacteriana muy baja en los pulmones de pacientes infectados, o cuando los pacientes pediátricos son inspeccionados para TB, debido a la naturaleza de la muestra que estos producen. También puede requerir la toma de muestra de forma invasiva en casos de TB extrapulmonar, lo cual puede causar estrés adicional a estos pacientes (25).

El cultivo en medios como el Lowenstein Jensen sigue siendo el método más fiable para el diagnóstico de tuberculosis, ya que posee una alta sensibilidad, sin embargo, el tiempo de incubación para lograr el crecimiento de las colonias de micobacterias llega a durar de 4 a 6 semanas siendo esto la principal limitación para el uso del cultivo de la bacteria, el uso de los medios líquidos de cultivo da resultados en una menor cantidad de tiempo y poseen una alta sensibilidad (26).

La prueba cutánea de tuberculina (TST, por sus siglas en inglés) continúa siendo el ensayo más utilizado para detectar la infección tuberculosa en personas asintomáticas. Se basa en una respuesta inmune de hipersensibilidad retardada a una mezcla compleja de antígenos proteicos llamada derivado de proteína purificada (PPD por sus siglas en inglés). El PPD contiene muchos componentes que se comparten tanto con las micobacterias del complejo *M. tuberculosis* (incluida la BCG) como con otras micobacterias no tuberculosas, lo que reduce su especificidad y sensibilidad. Además, las posibles dificultades que presenta pueden ser el resultado de su aplicación, si el personal que realiza la prueba carece de experiencia en la administración o interpretación de los resultados (26).

1.6.2 Baciloscopia

Esta es una de las técnicas más utilizadas junto con el cultivo de esputo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, la baciloscopia es una técnica sencilla, de bajo costo y rápida que se realiza a todas las muestras de pacientes que se sospecha pueden presentar tuberculosis, la técnica de la baciloscopia consiste en realizar un frotis de la muestra de esputo para ser teñida con la tinción de Ziehl Neelsen esta tinción es clave para la búsqueda de bacilos alcohol – ácidos resistentes, una vez realizado el frotis se deberá analizar con ayuda de un microscopio óptico y determinar si existe la presencia de los bacilos de Koch . Aunque se trate de una técnica rápida, sencilla y de bajo costo existe una gran cantidad tanto de falsos positivos y negativos esto se debe a que la baciloscopia se trata de un procedimiento netamente manual en donde sobre todo profesionales con poca experiencia pueden cometer errores tanto en la preparación del frotis como en su lectura, la baciloscopia presenta una sensibilidad muy variable que es del 22 - 80%, una especificidad del $\geq 90\%$ y un valor predictivo positivo del $< 70\%$ (27).

1.6.3 Cultivo

El cultivo de la muestra de esputo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar continua siendo el método de referencia para diagnosticar esta patología, no obstante aunque esta técnica posea una buena sensibilidad su principal desventaja es el tiempo en que demora en proporcionar resultados, para el cultivo se puede usar medios sólidos que por lo general llega a tardar de 4 a 6 semanas, los medios de cultivos líquidos han acortado el tiempo de espera llegando a demorar 2 a 3 semanas, lo cual resulta muy inconveniente teniendo en cuenta que un paciente que presente esta patología debe recibir tratamiento lo más rápido posible . En muchos centros de diagnóstico utilizan los medios sólidos de cultivo como el agar Lowenstein Jensen el cual es un medio que permite el desarrollo de micobacterias como *M. tuberculosis*, este medio deberá incubarse a una temperatura de 35 – 37°C por un tiempo de

4 a 6 semanas, para reportar un resultado negativo se deberá esperar un total de 42 días para poder emitir un informe con un resultado negativo (28).

1.7. Diagnóstico molecular

Métodos genéticos aplicados a muestra directa en el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC). Las pruebas de detección molecular en muestra clínica están basadas en la amplificación y la posterior detección de ácidos nucleicos. Cada vez se utilizan más para diagnosticar la TB debido a la rapidez con que se obtienen los resultados, y a la sensibilidad en comparación con la microscopia.

Métodos para estudio de ácidos nucleicos IS6110-RFLP muestra un esquema de la prueba de RFLP IS6110 para la diferenciación de cepas de *M. tuberculosis* (Mtb) de dos muestras. La secuencia de inserción 6110 (IS6110) que se detecta en las especies del complejo tiene 1 361 pares de bases (pb). En un inicio, esta secuencia fue utilizada para la detección en muestras clínicas mediante la amplificación de ADN (28,29). El polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción del gen IS6110 ha contribuido en el estudio epidemiológico discriminando cepas relacionadas y no relacionadas de modo clonal. Este método está basado en las variaciones encontradas en el número de copias y localización en el genoma de la secuencia de inserción IS6110 que ocurren de una cepa a otra, patrones diferentes de RFLPIS6110 sugieren cepas epidemiológicamente no relacionadas y patrones idénticos representan la transmisión reciente de la cepa dentro de la población (28,29).

Pruebas basadas en PCR Análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos amplificados (AFLP) Se basa en la ligación de adaptadores a fragmentos de restricción selectivos y posterior amplificación de los mismos mediante PCR con iniciadores específicos que se unen a dichos adaptadores. Para ello se requiere una pequeña cantidad de DNA genómico purificado (10-100 ng) que es digerido con enzimas de restricción y los adaptadores de doble cadena se ligan a los fragmentos de restricción obtenidos. Posteriormente, se realiza una amplificación mediante PCR con iniciadores marcados radiactivamente, y los productos de tal amplificación son separados electroforéticamente en geles de poliacrilamida. Debido a los problemas derivados del uso de iniciadores marcados radiactivamente, también se han desarrollado iniciadores fluorescentes que permiten la detección de los fragmentos en aparatos de secuenciación automática.

Spoligotyping Consiste en la amplificación del locus DR, el cual contiene múltiples secuencias bien conservadas de un tamaño de 36 pb y que se encuentran separadas por secuencias no repetitivas de 34 a 41 pb llamados espaciadores; solo 43 de 94 espaciadores son usados para genotipificación

MIRU-VNTRs (*Mycobacterial Interspersed Repetitive Units - Variable Number Tandem Repeats*): Tiene reproducibilidad y poder discriminativo cuando se usa en asociación. La técnica basa en la amplificación mediante PCR de una región locus DR (direct repeat) altamente polimórfico, obteniéndose un patrón (perfil de espilogotipo) Mediante una PCR se amplifica una selección de loci MIRU-VNTR. Estos loci (locus 12, 15 y 24) son elementos

que se repiten en tándem (de 40 a 120 pares de bases) y están localizados en regiones intergénicas del genoma de los miembros del complejo. Este método está siendo considerado como referencia en el estudio epidemiológico de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.

Métodos comerciales 8 GenoType® MTBDRplus Prueba de hibridación en fase sólida: puede detectar e identificar el complejo a partir de aislamientos en cultivos y muestras clínicas. Sin embargo, su aplicación mayor es la detección de resistencia rifampicina e isoniacida.

GeneXpert System Mediante PCR en tiempo real, amplificación y detección simultánea mediante sondas marcadas. A partir de muestras clínicas con la adición de hidróxido de sodio y alcohol, utiliza un cartucho y permite detectar la secuencia blanco. El sistema GeneXpert MTB/RIF incluye la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de la resistencia a rifampicina en un mismo análisis.

2. CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA

2.1. Diseño

La presente investigación es de tipo descriptivo, correlacional, de corte transversal, con base a los datos obtenidos en el Hospital Santa Teresita del Cantón Santa Rosa; para la consideración de la muestra en relación a un muestreo no probabilístico por conveniencia entendiendo que el tamaño de la población es pequeña y manejable para cuestiones de nuestros intereses, y se consideró un total de 54 pacientes del pabellón de enfermos con tuberculosis del Hospital Santa Teresita del Cantón Santa Rosa.

2.2. Población muestreo y muestra

La población en estudio de esta investigación comprende el universo de los pacientes con diagnóstico de TBP en el periodo determinado que son atendidos en el área de salud Hospital Santa Teresita. Se realizó una recolección de datos con la finalidad de recolectar información sobre la edad, sexo, procedencia, etnia y diagnóstico clínico

2.3. Procedimiento

Procedimiento de la investigación:

Etapas 1.

Revisión bibliográfica previa de investigaciones similares.

Etapas 2.

- Presentación del Manual de Procedimientos para la Prevención y control de la tuberculosis.
- Presentación de la guía Práctica clínica (GPC) Tratamiento, tuberculosis sensible y resistente 2024
- Presentación de la guía Práctica clínica (GPC) Tamizaje y Diagnóstico de la tuberculosis 2024

Etapas 3.

- Detección de casos y Diagnóstico de TB
- Se debe contar con lo siguiente (4)
- ARM de esputo.
- Solicitud para pruebas de diagnóstico y control de TB.
- Libro de Registro de Sintomáticos Respiratorios.

- Envases para la recolección de muestra de esputo.
- Triple empaque.
- Materiales de información, educación y comunicación: afiche instructivo sobre cómo obtener una buena muestra de esputo, afiches educativos en las áreas de espera, entre otros: Rotafolios, Señalética.
- La búsqueda de casos en TB se realizará de las siguientes maneras

Búsqueda pasiva. Entre los consultantes y/o acompañantes que acudan por cualquier motivo, en todos los establecimientos de salud.

Búsqueda activa. En función de la EER y carga de TB, y en los grupos vulnerables y/o con factores de riesgo: PVV, talento humano en salud, contactos de TB, residentes en zonas endémicas de TB, poblaciones cautivas (CPL, hogares de ancianos, albergues, conventos, cuarteles), personas diabéticas o con otras inmunosupresiones, habitantes de calle, extranjeros provenientes de países con alta endemia de TB, pueblos indígenas, personas con problemas de alcoholismo y drogadicción, embarazadas y adultos mayores. La enfermera debe observar la apariencia y cantidad de la muestra a través del envase, sin abrirlo. De preferencia, esta será mucopurulenta y de 3-5 ml.

Cumplir el protocolo de higiene de manos, luego de recibir y manipular envases con muestras de esputo

Para pruebas de cultivo, PCR en tiempo real Xpert/MTB/RIF y nitrato reductasa, se requieren por lo menos de 3 a 5 ml de muestra.

Obtención de esputo inducido

Mecanismo de acción de la solución salina hipertónica Para la obtención de esputo inducido, se debe aplicar solución salina hipertónica, que rompe los enlaces iónicos en el gel de moco y, así, reduce el grado de viscosidad y elasticidad de la secreción. Además, esta solución estimula el ritmo ciliar, a través de la liberación de prostaglandinas E2, y reduce el edema de la pared de las vías respiratorias, mediante la absorción de agua de la mucosa y submucosa.

2.4. Técnicas e Instrumentos

Se consideró los datos de Tb en la provincia de El Oro que se hallan en tratamiento en el hospital Santa Teresita del Cantón Santa Rosa, observando los diversos procedimientos clínicos y sus respectivos resultados, pruebas como el de baciloscopia herramienta fundamental para el diagnóstico de TB.

Así también como PCR en tiempo real Xpert/MTB/RIF En el país, se utiliza el método Xpert/MTB/RIF, que detecta desde cinco copias de genoma de ADN purificado y 131 unidades formadoras de colonia (UFC)/ml. Se procesa a partir de la muestra (no requiere cultivo), identifica MTB y, simultáneamente, detecta RR (20).

2.5. Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 18 años con cuadro clínico de TB pulmonar.

2.6. Criterios de Exclusión.

Pacientes que no cumplen con cuadro clínico de TB pulmonar.

La muestra idónea, siempre que sea posible, es el esputo. Debe recogerse por la mañana, cuando la carga bacilar es mayor (más concentrada) y en ayunas. Preferiblemente se recoge este esputo (5-10 ml) de tres días consecutivos. Si no es posible recoger el esputo por expectoración natural.

Para la detección de micobacterias mediante microscopia se basan en su propiedad de ácido-alcohol resistencia; las más empleadas son:

a) Tinción de Ziehl-Neelsen, en la que se utiliza la fucsina como colorante primario, posteriormente se decolora con un ácido-alcohol y por último se utiliza un contraste con azul de metileno. Los BAAR se visualizan de color rojo (han podido retener la fucsina tras la decoloración) y el resto de bacterias se ven de color azul

Según la nomenclatura de la OMS, la visualización de al menos 3 bacilos por cada 300 campos, debe considerarse positiva. Es recomendable, además, establecer una semicuantificación de la carga bacilar.

Tabla 1 . Número de BAAR indica diagnóstico no concluyente.

Resultado del examen Microscópico	Informe
No se encuentran BAAR	No se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes
En los 100 campos observados	Nº exacto de bacilos en 100 campos
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados	
Se observan entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados	Positivo (+)
Se observa de 1 a 10 BAAR en 100 campos observados	Positivo (++)
Se observan más de 10 BAAR en 20 campos observados	Positivo (+++)

Elaboración: Propia. Nota: tomado del Manual de normas técnicas para diagnóstico de tuberculosis por microscopia directa (30).

Las técnicas de microscopia son bastante específicas. Sin embargo, la sensibilidad es baja. Para que los bacilos sean detectables en la extensión, el inóculo mínimo debe ser de 5.000-10.000 bacilos/ml.

El ensayo Xpert®MTB XDRTB, en tiempo real automatizada., Esta prueba identifica el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* y detecta las mutaciones más frecuentes en el gen *rpoB* asociadas a resistencia a rifampicina (RIF). Consiste en un sistema cerrado de biología molecular que utiliza cartuchos desechables de un solo uso que son independientes para el

procesamiento de la prueba. Con ello, se reduce al mínimo el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras y permite realizar un examen de biología molecular con bajos requerimientos de bioseguridad e infraestructura.

El cartucho del GeneXpert MTB/RIF funciona como un mini laboratorio de biología molecular, en cuyo interior se realizan todos los pasos para realizar la PCR en tiempo real: la liberación del ADN, la combinación con los reactivos, la amplificación y la detección a través de fluorescencia liberada por sondas específicas. Para ello, el cuerpo del cartucho se encuentra segmentado en distintas cámaras, las que contienen todas las soluciones y reactivos necesarios para la realización de la técnica. En el tubo de PCR ubicado en la lengüeta del cartucho, ocurre la amplificación en tiempo real de la diana, es decir, de distintos segmentos de la región RDR del gen *rpoB*.

Las cinco sondas utilizadas en la prueba Xpert MTB/RIF contienen un fluoróforo reportero que se encuentra apagado por acción del supresor. Cuando estas sondas encuentran su diana, la unión de ambas libera al fluoróforo de la proximidad del supresor con lo que se emite luz. El sistema óptico del equipo detecta la luminiscencia y el software interpreta el resultado

Entonces, cuando todas las sondas reconocen a su diana en la secuencia de la RRDR significa que MTB está presente y no hay resistencia a rifampicina (no hay zonas del gen mutadas). En caso de que exista alguna mutación, algunas sondas no se unirán a su diana, pero otras sí lo harán, y esta situación significa que MTB está presente en la muestra y que tiene una resistencia genética a RIF. Finalmente, si ninguna de las sondas se une a su diana, significa que no se detectan bacterias del complejo MTB.

La elevada especificidad de las sondas por sus dianas permite que Xpert MTB/RIF detecte con una alta certeza la presencia de complejo MTB y la resistencia a RIF en una muestra clínica. Los valores de sensibilidad dependen de la muestra utilizada y de la cantidad de bacilos presentes. Respecto a la sensibilidad analítica, se ha informado que el límite de detección del cartucho Xpert MTB/RIF corresponde a 5 copias de genoma de *M. tuberculosis*, y a 131 UFC/mL en muestras de expectoración.

Es decir, nos permite la obtención de dos resultados fundamentales que son:

- a) el diagnóstico de *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*.
- b) el diagnóstico de TB RESISTENTE A RIFAMPICINA

Cantidad de muestra La cantidad mínima para realizar la prueba Xpert MTB/RIF depende de la naturaleza de la muestra.

Tabla 2. Cantidad de muestra mínima requerida para realiza la prueba xpert mtb/rif

Tipo de Muestra	Volumen minimo
Expectoración	1 mL
Liquidas (salivas y LCR)	>500 ul
Tejido ganglionar	La cantidad recolectada

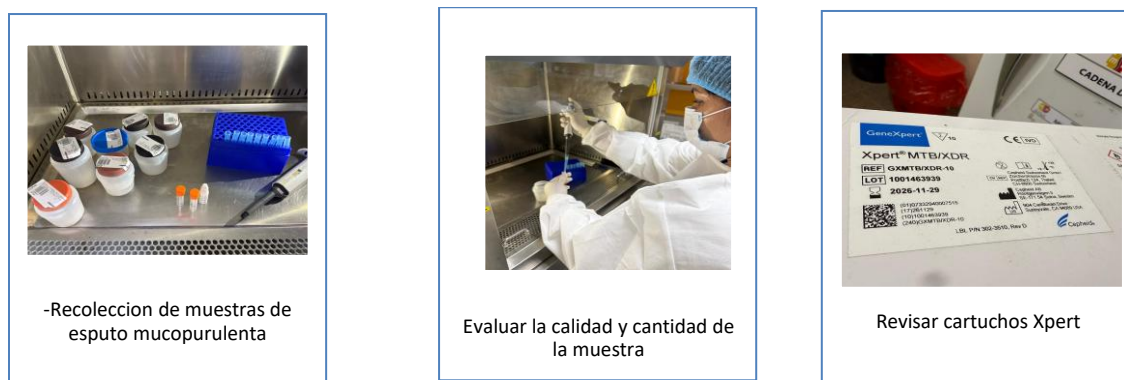
Elaboración: Propia. Nota: tomado del Manual de normas técnicas para diagnóstico de tuberculosis por microscopia directa (30).

2.7. Procesamiento y análisis de muestras mediante la técnica GeneXpert

2.7.1 Preparación de la muestra

Para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* y resistencia a rifampicina se utilizó el sistema GeneXpert MTB/RIF. La figura 1 muestra la esta etapa inicial, se procedió a la recolección de muestras de esputo mucopurulento de los pacientes, asegurando que cumplieran con los criterios de calidad y cantidad establecidos. Posteriormente, se verificó el estado y la validez de los cartuchos Xpert y de los viales de reactivo de muestra correspondientes. En la Figura X se ilustran las fases de este proceso, que constituyen un paso esencial para garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos mediante la técnica molecular automatizada.

Figura 1. Preparación de la muestra

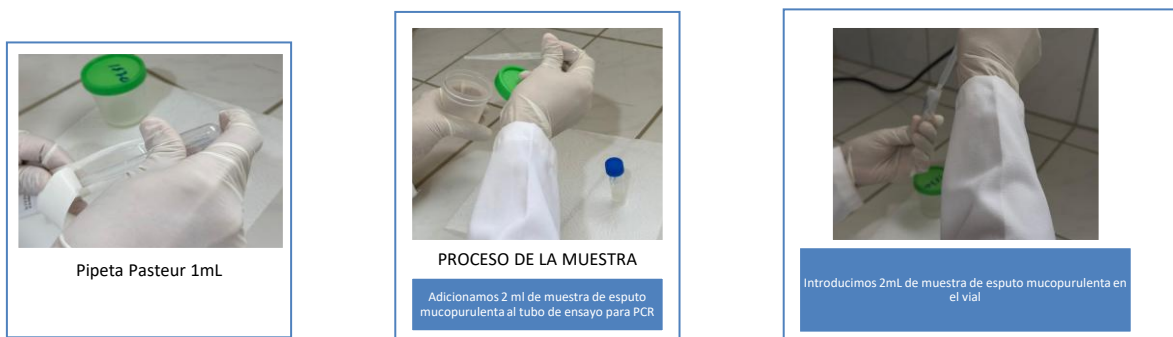


Elaboración: Propia. Nota: Se obtuvo un cartucho Xpert MTB/RIF y un vial de reactivo de muestra para cada muestra

Una vez recolectado el esputo, se procedió a su preparación siguiendo las indicaciones del kit GeneXpert MTB/RIF. La muestra fue tratada con el reactivo específico proporcionado en el kit, el cual tiene como finalidad fluidificar y desinfectar parcialmente el esputo,

garantizando así condiciones seguras y adecuadas para el análisis molecular. La mezcla se realizó en proporción 2:1 (reactivo: muestra) mediante agitación suave, permitiendo la inactivación de bacilos viables y facilitando la posterior liberación del material genético, esto se visualiza en la figura 2

Figura 2. *Proceso de la muestra*



Elaboración: Propia. Nota: Se obtuvo un cartucho Xpert MTB/RIF y un vial de reactivo de muestra para cada muestra

Una vez recolectado el esputo, se procedió a su tratamiento siguiendo las indicaciones del kit GeneXpert MTB/RIF. Para ello, la muestra fue mezclada con el reactivo provisto, en una proporción de 2:1 (reactivo: muestra), en tubos estériles. Posteriormente, el material fue homogeneizado mediante agitación en vórtex, asegurando la completa fluidificación e inactivación parcial de los bacilos presentes. Este procedimiento reduce la viscosidad del esputo y permite que el ADN del *Mycobacterium tuberculosis* se encuentre disponible para la amplificación en tiempo real dentro del sistema GeneXpert.

En la Figura 3 se ilustran los pasos del proceso de la muestra: adición del reactivo, homogenización en vórtex y preparación final para la posterior carga en el cartucho Xpert MTB/RIF.

Figura 3. *Pasos del proceso de la muestra*



Añade reactivo de la muestra en la proporción 2:1 al recipiente con el esputo



Transferir con pipetal de 2 ml



Cierre hermeticamente, y coloquelo en el vortex por 10 segundos.



Incubar a temperatura ambiente por 15 minutos



Colocar en el vortex nuevamente 10 segundos



Rotular el cartucho del lado derecho o izquierdo.

Elaboración: Propia. Nota: El kit GeneXpert para diagnóstico de tuberculosis o resistencia a la rifampicina implica preparar una muestra de esputo, mezclarla con el reactivo dentro de un cartucho y colocarlo en el instrumento GeneXpert, que realiza el resto del proceso automáticamente para obtener los resultados en 1h 45 minutos.

Una vez procesada y homogenizada la muestra, se procedió a la transferencia del material tratado hacia el cartucho Xpert MTB/RIF. Este dispositivo constituye una unidad cerrada y estéril que integra todas las etapas necesarias para el diagnóstico: procesamiento, amplificación y detección del ADN de *Mycobacterium tuberculosis*, así como la identificación de mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina.

El diseño del cartucho permite mantener la bioseguridad del procedimiento, ya que la manipulación de la muestra se limita a la etapa de carga, quedando posteriormente completamente sellada. Una vez introducido en el equipo GeneXpert, el cartucho automatiza la purificación del ADN, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR en tiempo real) y la detección de las secuencias específicas, generando un resultado confiable en aproximadamente 1 hora y 45 minutos.

En la Figura 4 se representa el momento de la carga de la muestra en el cartucho Xpert MTB/RIF, paso esencial para iniciar el análisis molecular automatizado.

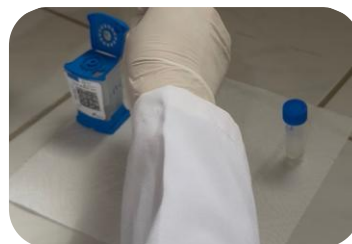
Figura 4. *Carga de cartucho*



Abrir la tapa del cartucho GeneXpert.
Aspire la muestra licuada hasta la línea de 2 ml de la pipeta o justo por encima de ella



Vacía la pipeta en la cámara de la muestra dentro de un cartucho desechable GeneXpert



Cierre la tapa del cartucho Gene Xpert



Escanear con el código de barras

Elaboración: Propia. Nota: En esta prueba el procesamiento, la amplificación y la detección están integrados en una unidad independiente cerrada que es el cartucho Xpert MTB/RIF.

Una vez cargado el cartucho en el equipo GeneXpert, el sistema procede de forma completamente automatizada a la purificación de la muestra, la amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR en tiempo real y la detección de secuencias específicas de *Mycobacterium tuberculosis*. Además, el instrumento incorpora sondas moleculares que permiten identificar mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina, mediante la hibridación con regiones blanco del gen *rpoB*.

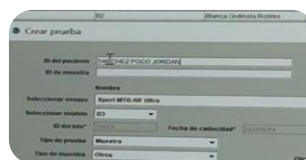
El software GeneXpert registra en tiempo real el progreso de la reacción y, al finalizar el ciclo de aproximadamente 1 hora y 45 minutos, genera un informe con los resultados cualitativos, indicando la presencia o ausencia de *M. tuberculosis* y la detección de resistencia a rifampicina. Este proceso garantiza rapidez, alta sensibilidad y especificidad, así como reducción en el riesgo de contaminación, al mantenerse la muestra en un sistema cerrado.

En la Figura 5 se muestra el instrumento GeneXpert en funcionamiento, la interfaz de registro de pruebas en el software, y el esquema de detección mediante sondas de fluorescencia activadas tras la hibridación con el ADN diana.

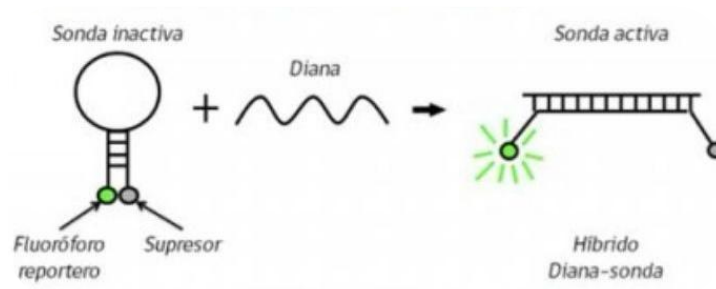
Figura 5. *Análisis Automatizado y Visualización de datos*



Crear la prueba



Inicie la prueba dentro de los limites establecidos 1h 45 minutos



Elaboración: Propia. Nota: El software GeneXpert procesa la información y muestra los resultados.

3. CAPÍTULO 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Interpretación de los resultados

El Xpert MTB/RIF es un examen de PCR semi cuantitativa, por lo que los resultados se expresarán de la siguiente manera:

- MTB no detectado. No se detecta ADN de MTB en la muestra analizada. No descarta diagnóstico de tuberculosis. Se debe esperar resultado de cultivo.
- MTB detectado, concentración muy baja, baja, media o alta. Se detecta ADN de MTB en la muestra analizada. Indica iniciar tratamiento. Con el Xpert MTB/RIF Ultra se agrega la categoría de “trazas”
- Inválido. Se debe repetir el examen con una nueva muestra.

En el caso de la resistencia a RIF, se informará de la siguiente manera:

- Resistencia a rifampicina detectada.
- Resistencia a rifampicina no detectada.
- Resistencia a rifampicina indeterminada.

La prueba Xpert MTB/RIF Ultra permite la detección rápida y precisa de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y de la resistencia a la rifampicina (RIF) de manera simultánea a partir de muestras clínicas. Esta técnica ofrece una mayor sensibilidad, especialmente en casos de tuberculosis con frotis negativos y en pacientes coinfectados con VIH. Su procedimiento sencillo, basado en tres pasos y con un tiempo mínimo de manipulación, posibilita la obtención de resultados confiables en aproximadamente 80 minutos. Además, se encuentra diseñada para proporcionar una detección más exacta de MTB y resistencia a rifampicina mediante tecnología multidiana y el análisis de curvas de fusión (melting).

El procesamiento de la muestra se realizó siguiendo las recomendaciones del fabricante. Primero se estimó el volumen de esputo y se añadió el reactivo en una proporción 2:1 respecto a la muestra. El recipiente fue cerrado herméticamente y agitado energicamente de 10 a 20 veces, o colocado en un mezclador vórtex durante 10 segundos. Posteriormente, se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos, con una nueva agitación entre los 5 y 10 minutos de iniciado el proceso. Una vez homogenizada la muestra, se colocó una etiqueta de identificación en el cartucho Xpert, se retiró la tapa y se aspiraron aproximadamente 2 ml de la muestra licuada con la pipeta, para luego transferirla a la cámara del cartucho. Finalmente, se cerró el dispositivo y se inició la prueba dentro de los tiempos estipulados en el prospecto del kit.

Para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación, los datos recopilados fueron procesados mediante el programa estadístico IBM SPSS versión 25, y los resultados se expresaron en tablas dinámicas que reflejan los índices porcentuales obtenidos en la población de estudio.

Tabla 3. *Análisis de frecuencia y porcentaje de pacientes con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar en el que asistieron al Hospital Santa Teresita, El Oro – Ecuador.*

Sexo Biológico		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	34	63,0	63,0	63,0
	Femenino	20	37,0	37,0	100,0
	Total	54	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 6 se observa que el 63,0% de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar que asistieron al Hospital Santa Teresita en el cantón Santa Rosa corresponden al sexo masculino, mientras que el 37,0% son del sexo femenino. Este predominio masculino indica que los varones presentan una mayor incidencia de la enfermedad en la población estudiada, lo que podría estar asociado a factores de riesgo como mayor exposición laboral, hábitos como el consumo de tabaco o alcohol, o menor adherencia a los controles médicos preventivos.

Tabla 4. *Análisis de frecuencia y porcentaje en Distribución por grupo Etario en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar en el que asistieron al Hospital Santa Teresita, El Oro – Ecuador.*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Adulto	44	81,5	81,5	81,5
	Adulto Mayor	10	18,5	18,5	100,0
	Total	54	100,0	100,0	

Fuente: Elaboración propia

La tabla 7 muestra la distribución por grupo etario muestra que el 81,5% de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar en el Hospital Santa Teresita corresponden a adultos, mientras que solo el 18,5% son adultos mayores. Este dato revela que la mayor carga de la enfermedad se concentra en la población adulta activa, lo que puede estar vinculado a factores como el entorno laboral, el nivel de exposición social y las condiciones de vida que facilitan el contagio.

Tabla 5. Incidencia del Análisis de frecuencia y porcentaje poblacional en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar que asistieron al Hospital Santa Teresita, El Oro – Ecuador

Población	Frecuencia	Porcentaje
Arenillas	8	14,8
Avanzada	1	1,9
Bellavista	1	1,9
Coralitos	1	1,9
Huaquillas	10	18,5
El Retiro	2	3,7
Jumón	1	1,9
Machala	7	13,0
Moro Moro	1	1,9
Piñas	4	7,4
San Vicente	2	3,7
Santa Rosa	16	29,6
Total	54	100,0

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la distribución geográfica, en la tabla 8 se evidencia que el 29,6% de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar que acudieron al Hospital Santa Teresita provienen del cantón Santa Rosa, siendo esta la población con mayor incidencia. Este dato resalta la importancia de focalizar los esfuerzos de prevención, diagnóstico temprano y seguimiento terapéutico en esta zona, ya que concentra casi un tercio de los casos reportados. La alta proporción sugiere que en Santa Rosa podrían existir condiciones ambientales, sociales o económicas que favorecen la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis*.

Tabla 6. Distribución de resistencia y sensibilidad a la rifampicina en pacientes con tuberculosis pulmonar, Hospital Santa Teresita – El Oro, Ecuador

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Resistente	14	25,9	28,6
	Sensible	35	64,8	71,4
	Total	49	90,7	100,0
Perdidos	N/A	5	9,3	
Total		54	100,0	

Fuente: Elaboración propia

Los resultados de la tabla 9 indican que el 64, 8% de las muestras analizadas fueron sensibles a la rifampicina, mientras que un 25, 9 % presentó resistencia. La alta proporción de sensibilidad sugiere que la rifampicina continúa siendo efectiva como parte del tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el hecho de que casi 3 de cada 10 casos sean resistentes es clínicamente significativo, ya que implica la posible presencia de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (MDR-TB), lo que complica el tratamiento y puede aumentar la tasa de fracaso terapéutico si no se detecta a tiempo.

Tabla 7. Distribución de resistencia y sensibilidad a la isoniazida en pacientes con tuberculosis pulmonar, Hospital Santa Teresita – El Oro, Ecuador

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Resistente	16	29,6	32,7
	Sensible	33	61,1	67,3
	Total	49	90,7	100,0
Perdidos	N/A	5	9,3	
Total		54	100,0	

De los 49 pacientes con datos válidos, el 29,6% presentó resistencia a la isoniazida, lo que representa un nivel elevado para un antibiótico de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis. Esta proporción sugiere que una parte significativa de la población atendida en el Hospital Santa Teresita podría no estar respondiendo adecuadamente al tratamiento estándar, lo cual incrementa el riesgo de persistencia de la infección, recaídas y transmisión de cepas resistentes. Este resultado puede estar relacionado con factores como abandono del tratamiento, mal uso del medicamento o falta de acceso a un diagnóstico oportuno, y señala la necesidad de reforzar las estrategias de vigilancia y adherencia terapéutica en la zona.

A partir de los resultados obtenidos, se identificó que el 29,6% de los pacientes presentaron resistencia a isoniazida y el 25,9% a rifampicina, lo cual evidencia niveles relevantes de resistencia individual a estos antibióticos. Estos hallazgos son clínicamente significativos, ya que ambos medicamentos constituyen la base del esquema terapéutico de primera línea, y su ineficacia podría comprometer el control efectivo de la enfermedad.

Además de identificar los niveles de resistencia, los resultados mostraron que el 64,8% de las muestras fueron sensibles a la rifampicina y el 61,1% a la isoniazida, lo que indica que la mayoría de los pacientes aún mantiene una buena respuesta frente a los antibióticos de primera línea. Este hallazgo es relevante porque confirma que, a pesar de la presencia de cepas resistentes, los tratamientos convencionales siguen siendo eficaces en más de la mitad de los casos. En definitiva, Rifampicina, en esta muestra tiene mayor eficacia que isoniazida, porque más pacientes responden bien a ella y menos presentan resistencia.

3.2. Discusión de resultados.

Los resultados obtenidos en esta investigación revelan niveles significativos de resistencia a los antibióticos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, específicamente rifampicina e isoniazida, en pacientes atendidos en el Hospital Santa Teresita, del cantón Santa Rosa. Estas cifras reflejan una realidad preocupante en el contexto local, ya que una proporción considerable de pacientes no estaría respondiendo adecuadamente al tratamiento convencional, lo que compromete los esfuerzos de control y erradicación de la enfermedad en la región.

El 29,6% de los pacientes evaluados fueron resistentes a la isoniazida, mientras que el 25,9% mostró resistencia a la rifampicina. Un meta-análisis reciente de Rostamian et al. (31) señala que la resistencia promedio mundial es de 17,2% para isoniazida y de apenas 7,3% para rifampicina. Esta diferencia sugiere que en el cantón Santa Rosa podría estar desarrollándose un patrón epidemiológico más agresivo, posiblemente influenciado por factores como la automedicación, el abandono del tratamiento, diagnósticos tardíos o la circulación de cepas con mutaciones específicas.

Si bien la mayoría de los pacientes aún presenta sensibilidad a los fármacos 64,8% para rifampicina y 61,1% para isoniazida es preocupante que la eficacia de ambos medicamentos esté por debajo del 70%, cuando se espera que un esquema de primera línea mantenga niveles de sensibilidad superiores al 90%. Comparando con datos nacionales, un estudio de Mahmood et al. (32) reportó que, en Ecuador, de los aproximadamente 8.500 casos de tuberculosis registrados en 2021, solo el 4,4% correspondían a MDR-TB confirmada. Si bien esta cifra es baja a nivel nacional, los porcentajes de resistencia individual que se observan en Santa Rosa casi duplican o triplican ese valor, lo que refuerza la hipótesis de que podrían existir focos locales con mayor presión bacteriana y menor eficacia terapéutica.

Además, un estudio regional sobre linajes genéticos de *Mycobacterium tuberculosis* en Ecuador identificó la presencia del sublinaje LAM RD Río, asociado con mayor prevalencia de multirresistencia. En dicho subgrupo, el 29,4% de los casos eran MDR-TB (33) Este porcentaje coincide casi exactamente con el nivel de resistencia a la isoniazida en nuestro estudio (29,6%), lo cual, aunque no es concluyente, sugiere una posible relación genética con los patrones de resistencia observados en la muestra de Santa Rosa.

Por otra parte, estudios moleculares recientes en América Latina, como el realizado en Panamá, han identificado mutaciones frecuentes como la S531L en el gen *rpoB* (resistencia a rifampicina) y S315T/C-15T en los genes *katG* e *inhA* (resistencia a isoniazida) (34). Aunque en este trabajo no se analizaron las mutaciones genéticas específicas de las cepas, es razonable suponer que las resistencias observadas podrían estar relacionadas con las mismas alteraciones moleculares descritas en la región.

Es importante destacar que el grupo poblacional más afectado por la tuberculosis en el presente estudio fue el de los adultos, con un 81,5% de los casos, y que el 63% fueron hombres. Estos datos coinciden con el perfil epidemiológico general de la enfermedad, ya que los adultos jóvenes y varones son más propensos a adquirir y propagar la tuberculosis

debido a factores como la actividad laboral, condiciones de hacinamiento, comorbilidades y estilos de vida (29). Este perfil refuerza la necesidad de implementar intervenciones focalizadas según el grupo de riesgo.

En cuanto a la distribución geográfica, el 29,6% de los casos provino del cantón Santa Rosa, lo cual demuestra una clara concentración territorial de la enfermedad. Esta alta incidencia local, combinada con la presencia de resistencias significativas, posiciona a Santa Rosa como una zona prioritaria para programas de intervención en tuberculosis. El fortalecimiento de las capacidades diagnósticas, la implementación de pruebas rápidas de resistencia, y la mejora de la adherencia al tratamiento deben ser acciones estratégicas inmediatas en esta jurisdicción.

En conclusión, los hallazgos de este estudio confirman que, aunque la mayoría de los pacientes aún responde a los tratamientos de primera línea, existe una proporción alarmante con resistencia a rifampicina e isoniazida. A pesar de que no fue posible confirmar multirresistencia, los datos sugieren que su presencia no puede descartarse. Este escenario exige reforzar el control de la tuberculosis en el cantón Santa Rosa mediante vigilancia activa, seguimiento individualizado de los casos, y estudios futuros que incluyan pruebas moleculares para identificar mutaciones específicas y patrones de resistencia en tiempo real.

CONCLUSIÓN

El presente estudio permitió evidenciar que la resistencia a los medicamentos antituberculosos de primera línea continúa siendo un desafío persistente en el manejo de la tuberculosis pulmonar en el cantón Santa Rosa. Aunque aún se observó respuesta favorable a los tratamientos convencionales en una proporción importante de pacientes, la presencia de cepas que no responden a los esquemas terapéuticos iniciales evidencia la fragilidad del sistema sanitario local frente a la propagación de variantes farmacorresistentes.

Por otro lado, los datos muestran patrones de resistencia que podrían estar asociados al uso irregular de medicamentos, la interrupción de los tratamientos y la falta de control en el cumplimiento de los regímenes terapéuticos. Esta situación, frecuente en contextos con barreras estructurales y educativas, hace necesario reorientar las estrategias de intervención, no solo desde el punto de vista clínico, sino también desde una dimensión comunitaria e intersectorial. La prevención de la resistencia requiere intervenciones integrales que combinen educación sanitaria, acompañamiento social y acceso equitativo a servicios diagnósticos avanzados, como las pruebas moleculares.

La ausencia de un análisis cruzado por paciente limita la capacidad de determinar con precisión el impacto real de la resistencia combinada a múltiples fármacos. No obstante, el riesgo potencial está presente y debe ser abordado de forma proactiva. En este sentido, se recomienda incorporar estudios genotípicos en futuras investigaciones y diseñar políticas locales orientadas a la contención de la resistencia, garantizando una respuesta clínica adecuada y sostenible frente a una enfermedad que, a pesar de ser prevenible y tratable, continúa representando un desafío significativo para la salud pública.

Bibliografía

1. Aránzazu Ceballos ADMSLM. Tuberculosis y embarazo, más allá de una infección. Archivos de Medicina [Internet]. 2016 [cited 2025 Jun 8];16(1). Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/2738/273846452016.pdf>
2. Barba Evia JR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio [Internet]. 2020 [cited 2025 Jun 8];67(2):93–112. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2020/pt202g.pdf>
3. Vera O, Calderón TE, Granado MR, Moreno NE, Romañuk C. Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea. Rev OFIL·ILAPHAR [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 8];30(2):147–9. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/ofil/v30n2/1699-714X-ofil-30-02-147.pdf>
4. Dutertre SMBGMB. Rifampicina. EMC - Tratado de Medicina. 2021;21(2).
5. Freire GL, Blanco VS, Pousa DM. Efectividad y seguridad de un jarabe de isoniazida 50 mg/mL para uso pediátrico. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000100004>
6. Lemus Molina D, Echemendía Font M, Díaz Rodríguez R, Rodríguez Estévez D, Martínez Rodríguez A, Suárez Álvarez L, et al. Resistencia a fármacos antituberculosos en Cuba, 2015-2017. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 8];73(1). Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v73n1/1561-3054-mtr-73-01-e590.pdf>
7. López P. POBLACIÓN MUESTRA Y MUESTREO. 2008 [cited 2025 Jun 8];9(8). Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1815-02762004000100012
8. Pecho-Silva SNSACGA. Resistencia a isoniácida, un problema de salud pública: historia y tratamiento. Revista Peruana de Investigación en Salud. 2019;3(2).
9. Herrera T, Escobar N, Ruiz N. Experiencia piloto con esquema rifapentina-isoniazida semanal por 3 meses para tratamiento de la infección tuberculosa latente en el Programa Nacional de Tuberculosis de Chile. 2020 [cited 2025 Jun 8];36(1):215–22. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rcher/v36n3/0717-7348-rcher-36-03-0215.pdf>
10. Quimí López D, Quintero Sánchez R, Vélez Díaz E, Acuña Zhingri N. Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en pacientes del cantón Durán, Ecuador. REVISTA EUGENIO ESPEJO [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2025 Jun 8];16(1):81–9. Available from: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/351/72>
11. Jam Rivero M, León Valdiviesos YJ, Sierra Martínez DP, Clemente Jam Morales Hospital B, Aldereguía Lima G. Tuberculosis Pulmonar: estudio clínico-epidemiológico Lung tuberculosis: Clinical and epidemic study [Internet]. Vol. 33, Revista Cubana de Medicina General Integral. 2017. Available from: <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu322>
12. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. 2021;
13. Chang VK, Imperial MZ, Phillips PPJ, Velásquez GE, Nahid P, Vernon A, et al. Risk-stratified treatment for drug-susceptible pulmonary tuberculosis. Nat Commun. 2024 Dec 1;15(1):9400.
14. Wang SH, Satapathy SC, Zhou Q, Zhang X, Zhang YD. Secondary Pulmonary Tuberculosis Identification Via pseudo-Zernike Moment and Deep Stacked Sparse Autoencoder. J Grid Comput. 2022 Mar 1;20(1).

15. Hernández-Solis A, Quintana-Martínez A, Quintanar-Ramírez MI, Álvarez-Maldonado P, Reding-Bernal A. Extrapulmonary tuberculosis: a public health problem. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2023 Jan 1;91(1):131–8.
16. Jorquera M, Araya J, Enríquez J, Obando J, Reyes F, Belzarez O, et al. Pericarditis tuberculosa: una manifestación extrapulmonar infrecuente de TBC [Internet]. Vol. 149, *CASOS CLÍNICOS Rev Med Chile*. 2021 [cited 2025 Jun 8]. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v149n2/0717-6163-rmc-149-02-0281.pdf>
17. Falcón Córdova DC, Carrasquel Herrera JC, Viteri Tigse KF, Velasco Molina HP, Sánchez Jaya LD. Tuberculosis en el mundo y en el Ecuador, en la actualidad (2021). *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* [Internet]. 2023 Dec 13 [cited 2025 May 26];4(6). Available from: <https://latam.redilat.org/index.php/lt/article/view/1476>
18. Intriago-García JC, Intriago-García MA, Jordán-Zamora ML. Prevalencia de la tuberculosis en el paciente infectado con VIH: contexto ecuatoriano, revisión sistemática. *MQRInvestigar* [Internet]. 2025 Mar 10;9(1):e249. Available from: <https://www.investigarmqr.com/2025/index.php/mqr/article/view/249>
19. Koegelenberg CFN, Schoch OD, Lange C. Tuberculosis: The Past, the Present and the Future [Internet]. Vol. 100, *Respiration*. S. Karger AG; 2021 [cited 2025 May 26]. p. 553–6. Available from: <https://karger.com/res/article-pdf/100/7/553/3493939/000516509.pdf>
20. Pérez Piedra MJ, Alvarado Quesada NL, Enríquez Barrantes M. Optimizando el abordaje de la vía aérea: estrategias y consideraciones actuales en medicina. *Revista Medica Sinergia* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 May 27];9(2):e1147. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/1147>
21. Morales Baeza P. Tuberculosis: Revisión Actualizada de Patología, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención. *Revista internacional Interdisciplinar de Divulgación Científica*. 2023;(1):213–25.
22. Bustamante Paredes R. RESISTENCIA A RIFAMPICINA EN TUBERCULOSIS PULMONAR Y SU RELACIÓN EN PACIENTES CON MALA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIFICO. *ica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*. 2022;4(2):172–93.
23. Riitta A, Dlodlo GB y EH. Manejo de la Tuberculosis. Una guía de buenas prácticas esenciales [Internet]. Allen & Unwin; 2019 [cited 2025 May 27]. 244 p. Available from: <https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/Manejo-de-la-Tuberculosis-Septima-edicion.pdf>
24. Gamboa-Hernández NG RRDÁCLQHFGSF. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. *Med Int Méx* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 27];39(3). Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2023/mim233h.pdf>
25. López-Romero W, Flores-Valdez M, Camacho-Villegas. Métodos actuales empleados para el diagnóstico de tuberculosis y su eficacia en diversos entornos clínicos Artículo original. 2019 [cited 2025 Jun 8];6. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2019/sj193e.pdf>

26. Bartolomeu-Gonçalves G, Souza JM de, Fernandes BT, Spoladori LFA, Correia GF, Castro IM de, et al. Tuberculosis Diagnosis: Current, Ongoing, and Future Approaches. *Diseases*. 2024 Sep 3;12(9):202.
27. Ruperti-Macias GE, & CV, JC. Baciloscopias para el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar en pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico de Loreto, 2022. *Revista Científica De Salud BIOSANA* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 8];4(1). Available from: <https://soeici.org/index.php/biosana/article/view/120>
28. Martínez-Sanabria C, Méndez-Medina NF, Garduño-Torres AE, Salazar-Lezama MÁ, González-Hernández Y. Clinical and immunologic characteristics of tuberculosis: comparison between children and adults. Vol. 82, *Neumología y Cirugía de Torax(Mexico)*. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; 2023. p. 84–92.
29. Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamante J, Ospina S. Molecular diagnosis of extrapulmonary tuberculosis and sensitivity to rifampicin with an automated real-time method. *Biomedica* [Internet]. 2016 [cited 2025 Jun 8];36:78–89. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3088/3061>
30. Chang Campos C, Cañizares Fuentes R, Cuenca J, Aguilar M. MANUAL DE NORMAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ECUADOR [Internet]. 2010 [cited 2025 Jun 8]. Available from: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/MANUAL%20%20DE%20NORMAS%20Y%20PROCEDIMIENTOS%20PARA%20EL%20CONTROL%20DE%20LA%20TUBERCULOSIS.pdf>
31. Rostamian M, Kooti S, Abiri R, Khazayel S, Kadivarian S, Borji S, et al. Prevalence of Mycobacterium tuberculosis mutations associated with isoniazid and rifampicin resistance: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2023 Aug 1;32.
32. Mahmood MS, Bin-T-Abid D, Irshad S, Batool H. Analysis of Putative Epitope Candidates of Mycobacterium tuberculosis Against Pakistani Human Leukocyte Antigen Background: An Immunoinformatic Study for the Development of Future Vaccine. *Int J Pept Res Ther*. 2021 Mar 1;27(1):597–614.
33. Castro-Rodriguez B, Franco-Sotomayor G, Benitez-Medina JM, Cardenas-Franco G, Jiménez-Pizarro N, Cardenas-Franco C, et al. Prevalence, drug resistance, and genotypic diversity of the RDRio subfamily of Mycobacterium tuberculosis in Ecuador: a retrospective analysis for years 2012–2016. *Front Public Health*. 2024;12.
34. Tatés-Ortega N, Álvarez J, López L, Mendoza-Ticona A, Alarcón-Arrascue E. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2019;43.

ANEXOS.

Anexo 1. Solicitud para pruebas de diagnóstico y control de tuberculosis

SISTEMA NACIONAL DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR
DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL, ESTRATEGIA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE TUBERCULOSIS

SOLICITUD PARA PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE TUBERCULOSIS

Nombre: _____ Fecha de nacimiento: _____ Sexo: _____ Estado civil: _____
 Lugar de nacimiento: _____ Fecha de ingreso: _____ Fecha de consulta: _____
 Identificación: _____ Número de identificación: _____ Fecha de emisión: _____
 Dirección del centro: _____ Teléfono: _____ Correo electrónico: _____
 Contacto: Emergencia: _____ Emergencia: _____ Emergencia: _____

TIPO DE MUESTRA
 ESPECIFIQUE EL TIPO DE MUESTRA:
 PULMONAR: ☐ EXTRAPULMONAR: ☐

TIPO DE USUARIO
 EN ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS: ☐ RECARGA: ☐ FRACASO: ☐ PERDIDA DE EL EQUIPAMIENTO RECUPERADO: ☐
 CONTACTO TB: ☐ CONTACTO DE PACIENTE CON TB: ☐ RESISTENTE A TRATAMIENTO: ☐ REVISIÓN: ☐ SIN AL 200 MES: ☐
 RESIDENTE DE ALBERGUE DE HABITANTES DE CALLE: ☐ PERSONAS CON ASOCIACIONES DE PERTENECIENTES A CENTROS DE ATENCIÓN DE PATOLOGÍAS: ☐ DIABETES: ☐ OTRAS CONDICIONES (ESPECIFICAR): ☐ SUSPECHA DE MEDICACIÓN TB: ☐
 EMBARAZADA: ☐ ALTA SUSP. CLÍNICA Y/O RADIOLOGICA CON BI: ☐ CONDICIONES ESPECIALES: ☐ ESPECIFICAR: ☐
 SUSPECHA TB EXTRA PULMONAR: ☐ ENFERMEDAD AVANZADA GRAVEMENTE ENFERMO: ☐ CONTAR DE CCM (MENOR A 200): ☐

CRITERIOS PARA LAM
 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE TB: ☐

SOLICITUD PARA DIAGNÓSTICO
 BACILOSCOPIA: ☐ N° DE BACILOSCOPIA: ☐ POR XPERT: ☐ POR XPERT MTB/DR: ☐ POR COMO TERA: ☐ SI ☐ NO ☐
 CULTIVO MEDIO SÓLIDO OR: ☐ CULTIVO MEDIO LÍQUIDO: ☐ PROPORCIONES TERA LINEA: ☐ PROPORCIONES TERA LINEA: ☐ SI ☐ NO ☐
 NGIT TERA LINEA: ☐ NGIT 2DA LINEA: ☐ IDENTIFICACIÓN DE MICROBACTERIAS (TIPIFICACIÓN): ☐ LAM COMO TERA: ☐ SI ☐ NO ☐
 LPA TERA LINEA: ☐ LPA 2DA LINEA: ☐ ADA: ☐

SOLICITUD PARA CONTROL
 BACILOSCOPIA: ☐ MES DE TTO: ☐ CULTIVO MEDIO SÓLIDO OR: ☐ MES DE TTO: ☐ CULTIVO LÍQUIDO: ☐ MES DE TTO: ☐
 TB SENSIBLE: ☐ TB RESISTENTE: ☐ TIPO DE RESISTENCIA: ☐ ESQUEMA DE TRATAMIENTO: ☐

NOMBRES, APELLIDOS Y FIRMA DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DEL EXAMEN

RESULTADO DEL ANÁLISIS (LLENADO EXCLUSIVO DEL LABORATORIO)
 Fecha de recepción de muestra: _____ N° de muestra: _____ Número Correlativo: _____ Apariencia macroscópica: _____ RESULTADO: _____ Fecha de resultado: _____

OBSERVACIONES

Validado por el Líder de laboratorio: _____

Anexo 2. Procesamientos de datos

	GENERO	GRUPOE 4	RESIDEN CIA	RESISTE NCIARIF A	RESISTE NCIAISO NIAZIDA	var	var	
34	Masculino	Adulto	Piñas	Sensible	Sensible			
35	Masculino	Adulto	Piñas	Sensible	Sensible			
36	Masculino	Adulto	Piñas	Resistente	Sensible			
37	Masculino	Adulto	San Vicente	Resistente	Sensible			
38	Masculino	Adulto	San Vicente	Resistente	Sensible			
39	Masculino	Adulto	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
40	Masculino	Adulto	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
41	Masculino	Adulto	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
42	Masculino	Adulto	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
43	Masculino	Adulto	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
44	Masculino	Adulto	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
45	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
46	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
47	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
48	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
49	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	Resistente	Sensible			
50	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	N/A	N/A			
51	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	N/A	N/A			
52	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	N/A	N/A			
53	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	N/A	N/A			
54	Masculino	Adulto mayor	Santa Rosa	N/A	N/A			
55								
56								
57								
58								
59								