



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“VARIABILIDAD GENÉTICA EN AISLAMIENTOS DE  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS  
MULTIRRESISTENTES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

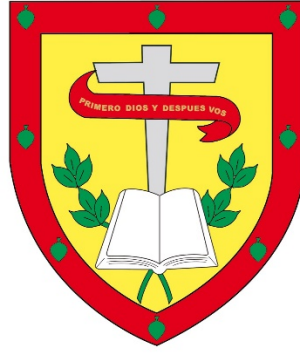
**AUTOR: JESSICA PATRICIA SANANGO ORTIZ**

**DIRECTOR: DR. JUAN DIEGO GALLEGOS MERCHAN**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“VARIABILIDAD GENÉTICA EN AISLAMIENTOS DE  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS  
MULTIRRESISTENTES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JESSICA PATRICIA SANANGO ORTIZ**

**DIRECTOR: DR. JUAN DIEGO GALLEGOS MERCHAN**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Jessica Patricia Sanango Ortiz** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302654108**. Declaro ser el autor de la obra: “**VARIABILIDAD GENÉTICA EN AISLAMIENTOS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTES**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **09 de enero de 2023**

F: ..... 

**Jessica Patricia Sanango Ortiz**  
C.I. **0302654108**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "*VARIABILIDAD GENÉTICA EN AISLAMIENTOS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTES*" realizado por **Jessica Patricia Sanango Ortiz** con documento de identidad No. **0302654108**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, **09 de enero de 2023**

F: .....



**Dr. Juan Diego Gallegos Merchan**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

*Dedico el presente trabajo de titulación a Dios por ser mi guía durante estos años.*

*A mis padres Segundo e Imelda quienes con su apoyo incondicional han hecho posible cumplir una meta más en mi vida.*

*A ti hijo amado Andrés mi ser de luz quien ha sido mi fuente de inspiración y lucha constante en este largo trayecto, tu llegada inesperada fue tan precisa. Eres y serás el motor de mi vida, este esfuerzo y dedicación es por ti hijo.*

*A mi hermana Diana por ser mi fiel compañera y alentarme a seguir adelante, gracias por todos los buenos y malos momentos, te llevo en mi corazón.*

*A mis abuelitos Manuel y Estefanía, y tíos por siempre apoyarme y alentarme seguir adelante en cada etapa de mi vida quienes con sus consejos y palabras de aliento hicieron de mi una mejor persona. Gracias infinitas por apoyarme y extenderme su mano en los momentos más difíciles.*

*A ti Jonnathan agradezco por su paciencia y apoyo incondicional en todo momento. El amor y el cariño y tus grandes expresiones de afecto son una gran bendición para mí, lo que me motiva a cumplir todo lo que me proponga.*

**Jessica Sanango Ortiz.**

## **AGRADECIMIENTO**

*En primer lugar, agradecemos a Dios por darme esta gran oportunidad de llegar a este punto tan importante de mi vida.*

*Mi agradecimiento total a mis padres y familiares por el gran esfuerzo que han realizado para no desistir en el camino; su apoyo motivacional, económico y siempre incondicional fue mi mayor inspiración.*

*Agradezco a mi tutor Dr. Juan Diego Gallegos Merchán que ha sido la guía para culminar este proyecto que parecía muy lejano.*

*Agradezco a todos mis amigos quienes han hecho de esta etapa de mi vida un viaje lleno de alegrías, tristezas, experiencia y muchas anécdotas.*

***Jessica Sanango Ortiz.***

## RESUMEN

**Antecedentes:** En los últimos años, los pacientes con tuberculosis han presenciado un panorama dramático, a causa de la aparición repentina de la resistencia a los medicamentos, por mutaciones cromosómicas de genes que han sido alterados por administración inadecuada de los fármacos anti-TB.

**Objetivo:** Describir la variabilidad genética en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes.

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica. Para la búsqueda de estudios se utilizó la base de datos electrónica, mediante el empleo de descriptores DeCS/MeSH y operadores booleanos. Se incluyeron estudios sobre la diversidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes, publicados a partir del 2018, idioma inglés y español, con cuartiles  $\leq 4$ , tipo de artículo original y revisiones bibliográficas. Para la selección de estudio se aplicó el método PRISMA.

**Resultados:** Se incluyeron 32 artículos científicos. El 91.3 % de los estudios reportaron que el sexo masculino fue el predominante, de edad media:  $37.65 \pm DS 5.38$  años; la mayoría de pacientes han recibido tratamiento previo de tuberculosis; prevaleciendo el continente asiático. La tuberculosis multirresistente se origina por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes de los cuatro medicamentos de primera línea. En el continente asiático ha prevalecido linaje 2, seguido del 3 y el 1; en el continente americano y europeo el linaje 4; y en el continente africano el linaje 4, 5 y 6.

**Conclusiones:** El linaje 2 “Asia Oriental” del genotipo Beijing juega un papel muy importante en la transmisión de tuberculosis multirresistente, debido a su alta tasa de virulencia y tiene propensión a causar esta patología.

**Palabras claves:** variabilidad genética, mycobacterium tuberculosis multirresistentes,  
linaje, cepas

## ABSTRACT

**Background:** In recent years, a dramatic scenario has developed in tuberculosis patients due to the sudden appearance of drug resistance resulting from chromosomal gene mutations altered by improper administration of anti-TB (tuberculosis) drugs.

**Objective:** To describe the genetic variability in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates.

**Methodology:** A literature review was performed. Studies were searched in the electronic database using DeCS/MeSH descriptors and Boolean operators. Studies on the genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* published in English and Spanish as of 2018 with quartiles  $\leq 4$ , original articles, and literature reviews were included. The PRISMA method was used for study selection.

**Results:** Thirty-two scientific articles were included. Male sex was predominant in 91.3% of the studies, the average age was  $37.65 \pm SD 5.38$  years, and most patients had been previously treated for tuberculosis, with prevalence in the Asian continent. Multidrug-resistant tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to the four first-line drugs. In the Asian continent, lineage two has prevailed, followed by lineages 3 and 1; in the Americas and Europe, lineage 4; and in Africa, lineages 4, 5, and 6.

**Conclusion:** Lineage 2 "East Asia" of the Beijing genotype plays a crucial role in the transmission of MDR-TB due to its high virulence rate and tends to cause this pathology.

*Keywords:* genetic variability, multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, lineage, strains.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	IV
AGRADECIMIENTOS .....	V
RESUMEN .....	VI
ABSTRACT.....	VIII
INTRODUCCIÓN .....	11
Planteamiento del problema.....	15
Justificación .....	16
OBJETIVOS .....	18
Objetivo general.....	18
Objetivos específicos .....	18
METODOLOGÍA .....	19
Diseño de la revisión.....	19
Estrategias de búsqueda .....	19
Criterios de selección.....	19
Criterios de inclusión .....	19
Criterios de exclusión .....	20
Guías y checklist.....	20
Bibliométrica.....	20
Organización de la información.....	21
RESULTADOS.....	21
Selección de los estudios .....	21
Características de los estudios .....	21
Distribución de las características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes con MDR-TB .....	22
Medicamentos anti-TB al que presentan más resistencia .....	26

Linajes genotípicos de <i>M. tuberculosis</i> predominantes responsables de la MDR-TB según cada región.....	29
DISCUSIÓN .....	35
Limitaciones.....	39
CONCLUSIONES .....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
ANEXOS .....	50

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más infecciosas de todo el mundo, causada por un bacilo ácido alcohol resistente, clasificado bajo el género *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (1). Esta enfermedad ha persistido desde hace siglos y se encuentra entre las 10 principales causas de mortalidad a nivel mundial (2), considerando que, puede afectar a casi todos los órganos humanos, en especial al pulmón (3).

Desde hace muchos años, la TB ha sido una patología que se la ha podido tratar con medicamentos anti-TB en un transcurso de cuatro a nueve meses, dependiendo de la complejidad clínica del paciente y la vigilancia del médico (4); no obstante, en los últimos años, los pacientes con TB han presenciado un panorama dramático, a causa de la aparición repentina de la resistencia a los medicamentos (5–7), debido a mutaciones cromosómicas de genes que han sido alterados por administración inadecuada de los fármacos anti-TB (6,8). Además, se cree que la resistencia a los medicamentos cuando se cruza con capreomicina (CAP), kanamicina (KAN) y/o amikacina (AMK) puede generar mutaciones en el gen *rrs* del ARNr 16S, específicamente en la posición A1401G (9).

La TB farmacorresistente (DR: Drug Resistance, por sus siglas en inglés) en aislamiento de *M. tuberculosis* se encuentra clasificada en TB monorresistente, que consiste la resistencia de un solo medicamento de primera línea anti-TB; la TB polirresistente que se basa en la resistencia de más de un medicamento anti-TB, siempre y cuando no sea ni la isoniazida (INH) o la rifampicina (RIF); la TB multirresistente (MDR-TB) se basa en la resistencia de dos medicamentos potentes anti-TB como la INH y la RIF; y por último la TB extremadamente resistente (XDR-TB) que comprende la resistencia a cualquier fluoroquinolona (FQ) y uno de los tres medicamentos de segunda línea aminoglucósidos inyectables (10). La aparición y transmisión de la MDR-TB, representa un enorme desafío para los programas de control de la TB (11,12).

Existen tres factores que pueden generar el desarrollo a la resistencia a los medicamentos, entre los cuales se encuentra; la administración de los fármacos anti-TB de parte del personal médico (prescripción incompleta, una dosificación incorrecta y la mala combinación de los medicamentos); como segundo está el tipo de medicamento suministrado (escases del fármaco en las unidades médicas y el deterioro del fármaco por un mal almacenamiento); por último, se centra en el paciente (ingesta inadecuada de la medicina, interrupción prematura del tratamiento o en este caso problemas metabólicos y factores socioeconómicos que no le permiten seguir con el tratamiento por su costo) (13).

Por otro lado, Rumende (14), a través de su investigación revela que la etiología de la DR puede ser generada por factores hereditarios o genéticos del huésped o de la bacteria, por factores asociados a tratamientos fracasados y otros factores relacionados a la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus (DM); sin embargo, revelan otros estudios que el desarrollo de la MDR-TB puede ser por la predisposición genética del huésped, ya que la mutación genómica vendría a ser el trascendental suceso subyacente para que aparezcan nuevas cepas en el *M. tuberculosis*; por lo tanto, la mutación espontánea transmitida por cromosomas provoca la resistencia a los medicamentos anti-TB.

Hasta la actualidad, aún se desconoce una alteración genética que por sí misma, dé lugar al fenotipo de MDR-TB. No obstante, existen algunas investigaciones que describen los mecanismos genéticos de resistencia en *M. tuberculosis*, en los cuales se ha observado que las acumulaciones de mutaciones en diferentes loci de genes específicos dan origen a los fenotipos resistentes MDR-TB. La transmisión y adquisición de DR puede depender del linaje genético (15).

En cuanto a la asociación entre la MDR-TB y la DM se debe a la alteración de la respuesta al tratamiento anti-TB, considerando que existe una disminución del 53% de los niveles del antibiótico (RIF) en la sangre en pacientes que padecen de ambas patologías, esta anomalía

está relacionada con la interacción de dicho antibiótico con fármacos administrados para el control de la DM, tales como las sulfonilureas y las biguanidas, lo que reduce su eficacia y, en consecuencia, aumenta la predisposición a desarrollar resistencia a los medicamentos (16).

Cabe destacar que, la MDR-TB se origina por cepas de *M. tuberculosis* resistentes de dos potentes medicamentos de primera línea: INH y la RIF (11,17). En cambio, la XDR-TB es causada por el desarrollo de micobacterias MDR con resistencia adicional en base a medicamentos de segunda línea, de cualquier FQ (ofloxacina [OFX], moxifloxacina, levofloxacina) y uno de estos tres medicamentos pertenecientes a la segunda línea aminoglucósidos inyectables como: la CAP, KAN o AMK (18,19). De tal manera que, al tener resistencia a los medicamentos de primera línea, se debe optar por el tratamiento de segunda línea como el meropenem, el linezolid, la clofazimina o la bedaquilina, considerando que, este último fármaco es nuevo que fue aprobado en el 2020 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA: Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (10).

Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13) anuncia que el tratamiento de segunda generación o segunda línea no se encuentra con facilidad en el mercado farmacéutico, debido a sus elevados precios, y por otro lado, tienen un alto grado de toxicidad que provocan efectos adversos en los pacientes con TB, por ende, la organización recomienda el suministrado solo de hasta un máximo de dos años, para no generar problemas en la salud de las personas (20).

Toda esta situación, ha provocado que aparezcan mutaciones cromosómicas de los genes que afectan la función de las dianas, tales como: *katG*, *inhA*, *rpoB*, *rpsL*, *rrs*, y *embaucar* (21), generan la resistencia en los medicamentos anti-TB; de tal manera que, a partir de esta problemática ha surgido métodos moleculares, de cultivo o de secuenciación como pruebas diagnósticas rápidas y precisas para valorar el estado de la resistencia de las bacterias (7,13).

Por lo tanto, la genotipificación se ha convertido en una herramienta alternativa que contribuye a mejorar el control de la TB y permite detectar la propagación de los clones multirresistentes, descubriendo la dinámica de transmisión (17).

Algunos de estos métodos de genética molecular son utilizados para el genotipado de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos, como el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción IS6110 (IS6110-RFLP), polimorfismo de secuencia grande (LSP), genotipado de oligonucleótidos espaciadores (spoligotyping), el número variable de repeticiones en tándem de unidades repetitivas intercaladas de micobacterias (MIRU-VNTR) y la secuenciación del genoma completo (WGS) (22). Además, cabe destacar que el spoligotyping y el MIRU-VNTR se han convertidos en los métodos más utilizados a nivel mundial, gracias a su efectividad para la detección de la diversidad genotípica y epidemiología molecular de *M. tuberculosis* (5).

A mediados del siglo XX, a través del uso de las herramientas moleculares se han identificado siete linajes del *M. tuberculosis* con diferentes especificidades filogeográficas: linaje 1 “Indo-Oceánico” que comprende las familias East African Indian (EAI) y Manu (nueva familia de la India) y se encuentra en el este de África, el sudeste de Asia y el sur de la India; linaje 2 “Asia Oriental” que comprende las familias Beijing y se encuentra en Asia oriental, Rusia y Sudáfrica; linaje 3 “África Oriental-India” que comprende las familias Asia Central (CAS) y se encuentra en África Oriental, India del Norte y Pakistán; linaje 4 “Euro-Americano” que comprende las familias Haarlem (H), Latino América-Mediterráneo (LAM), X (UK, Estados Unidos y colonias británicas), S (Sicilia y Sardinia), T (cepas modernas de TB) y familias Urales (U) y se encuentran en los Estados Unidos, Europa, el norte de África y el Medio Oriente; linaje 5 “África Occidental 1” que comprende las familias *M. africanum* y se encuentran en Camerún, Ghana, Benin y Nigeria; linaje 6 “África Occidental 2” que comprende

las familias *M. africanum* y se encuentran en Senegal, Guinea-Bissau y Gambia; y el linaje 7 “Etiopía” y está restringido a Etiopía (23–25).

### **Planteamiento del problema**

La TB es una patología que afecta el sistema de salud a nivel mundial, tanto a los países desarrollados como subdesarrollados, y hasta hoy en día sigue siendo una enfermedad con alto grado de virulencia (20). Además, con el surgimiento de la resistencia a los medicamentos en las cepas de *M. tuberculosis* en países africanos y asiáticos, generan preocupación en médicos y pacientes con TB de todo el mundo (5), considerando que, existe más del 50 % de probabilidades de que una persona infectada de TB puede desarrollar en algún momento MDR-TB a RIF o INH (26).

En 2019, a nivel mundial se han reportaron 465 000 casos nuevos de MDR-TB, con una prevalencia aproximada del 9.5 % (44 175 casos); en 2016, en los países europeos se ha publicado que existe 49 442 casos de MDR-TB, seguido de 46 269 casos en el sudeste asiático, 21 252 casos en la región Pacífico occidental; no obstante, solo en Bielorrusia se han reportado más del 38 % de los casos nuevos, considerándola un país con la prevalencia más alta de Europa (27). Con una prevalencia más alta, se reporta en la Federación Rusa, India y China, en donde se estima que más de 600 000 casos (47 %) pertenecen a MDR-TB y el 6.2 % presentan XDR-TB (4).

En 2018, en Marruecos se analizó 703 cepas de TB mediante la prueba de susceptibilidad a los medicamentos (DST), reportando un 68.6 % (482 pacientes) con MDR-TB a RIF y/o INH (7). En Asia central, en la provincia de Kirguistán se han reportado 167.8 nuevos casos de TB por cada 100 000 habitantes, considerando que, el 26 % correspondía a casos de MDR (28). En el 2020, de acuerdo con el informe anual de la OMS (13) en Bielorrusia se ha tratado con éxito

al 59 % de pacientes con MDT-TB a RIF; asimismo, en 2018 se ha logrado el éxito del tratamiento en 156 000 pacientes australianos (26).

En América, se ha reportado un 2 % de casos nuevos de MDR-TB y un 14 % de casos con antecedentes de tratamiento previo. En 2020, en Ecuador se ha observado una tasa de incidencia de 48 casos por cada 100 000 habitantes, reportado 6 094 nuevos casos de TB (29). En 2018, en la provincia del Azuay según el Ministerio de Salud Pública (30) se presentaron 107 casos nuevos de TB. En el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca durante el periodo 2019-2020 se estimó 62 registros de muestras con *M. tuberculosis*, de los cuales, el 72,8 % correspondía al sexo masculino y con una mayor prevalencia en edades entre 20-64 años en un 70,97 % (31).

A pesar que este tema es un problema que se ha reconocido a nivel mundial, no existen muchos estudios que investigan la variabilidad genética del MDR-TB; por lo tanto, urge la necesidad de realizar esta revisión bibliográfica con el propósito de comparar los linajes que predominan en cada región. En este estudio, se reporta la variabilidad genética de los aislamientos de MDR-TB mediante una revisión bibliográfica. Ante la problemática planteada, ha existido la necesidad de responder a la siguiente interrogante: ¿Cuál es la variabilidad genética en aislamientos de *M. tuberculosis* multirresistentes?

### **Justificación**

La revisión bibliográfica trata acerca de la variabilidad genética en aislamientos de *M. tuberculosis* de MDR-TB, considerando que, hoy en día con la aparición de la resistencia a los medicamentos se ha convertido en un problema de salud pública que se ha propagado a todos los países del mundo (20), puesto que, esta enfermedad conlleva a un sobre costo económico que en muchos países es asumido por el Ministerio de Salud, y al ser una prevalencia alta ha ocasionado que se escasee la medicación anti-TB, lo que ha conllevado que muchos pacientes

no se les administre el tratamiento completo, siendo esto uno de los factores que más ha predominado para que se desarrolle la resistencia a los medicamentos (13).

En el 2018, en Ecuador ante la aparición de MDR-TB a RIF o INH ha surgido un problema de salud pública que afecta principalmente a la población joven y al sexo masculino, reportando 252 casos nuevos de MDR-TB con una prevalencia del 57 % (30,32). La alta prevalencia en nuestro país fue uno de los motivos que conllevaron a realizar esta revisión bibliográfica, ya que al seleccionar más estudios de otros países se podría identificar la variabilidad genética de las cepas MDR y así establecer linajes genotípicos de *M. tuberculosis* predominantes responsables de la MDR-TB según cada región.

Por lo tanto, la realización de este estudio se justifica porque a pesar de la existencia de una gran cantidad de población con TB resistente a los medicamentos, la información que circula en los medios acerca de la variabilidad genética en aislamientos de MDR-TB aún es limitada; por ello, es necesario indagar exhaustivamente acerca de este tema, con la finalidad de comprender el mecanismo de acción que implica la transmisión de la MDR-TB a otras regiones.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir la variabilidad genética en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes.

### **Objetivos específicos**

- Verificar las características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes con TB resistentes a los medicamentos.
- Evaluar el tratamiento anti-TB más frecuente que provoca MDR-TB en pacientes con TB.
- Reputar los linajes genotípicos de MTB predominantes responsables de la MDR-TB según cada región.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño de la revisión**

Se basó en una revisión bibliográfica, de tipo descriptiva con enfoque cualitativo y cuantitativo.

### **Estrategias de búsqueda**

La estrategia de búsqueda consistió en la utilización de las bases de datos electrónicas como: PudMed, Elsevier, Web of Science y Scielo, con la finalidad de seleccionar los artículos científicos para la revisión bibliográfica. De tal manera que, se emplearon las siguientes palabras claves de acuerdo con los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH): “mycobacterium tuberculosis”, “tuberculosis pulmonar”, “genoma”, “farmacorresistencia bacteriana”, “tuberculosis multirresistente”, “isoniazida”, “rifampicina”, “linaje” y “cepa”. También, se utilizaron los mismos términos en inglés: “mycobacterium tuberculosis”, “pulmonary tuberculosis”, “genome”, “bacterial drug resistance”, “multidrug-resistant tuberculosis”, “isoniazid”, “rifampicin”, “lineage” y “strain”. Además, para la conectar los términos, se utilizaron estos operadores booleanos: “AND”, “OR” y “NOT”, los mismos que permiten perfeccionar la búsqueda.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Estudios sobre la diversidad genética de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Estudios publicados a partir del 2018 en adelante.
- Estudios con idioma español e inglés.
- Estudios de revistas científicas con cuartiles  $\leq 4$ .
- Estudios de tipo revisión bibliográfica, sistemática, meta análisis, casos clínicos y artículos originales.

## **Criterios de exclusión**

- Estudios de literatura gris y Guía de práctica clínica.

## **Guías y checklist**

Para seleccionar los artículos científicos aptos para la revisión bibliográfica, se aplicó el método PRISMA, en donde se plantearon cuatro fases o etapas:

- **Identificación:** esta etapa consiste en identificar los estudios en base a la temática planteada en los diferentes buscadores electrónicos, con la finalidad de descargarlos en PDF y guardarlos en un archivo. Una vez seleccionados se eliminaron los documentos duplicados.
- **Revisión:** en esta fase se excluyeron los estudios que no tienen acceso a la información completa o estén restringidos, estudios anteriores al 2018, estudios publicados en otros idiomas y estudios de literatura gris y Guía de práctica clínica.
- **Elegibilidad:** en esta etapa se excluyeron los siguientes artículos de texto completo, una vez que se ha realizado una lectura comprensiva: que no estén relacionados con la temática planteada y que las revistas tengan cuartiles mayores a 4.
- **Inclusión:** en esta fase final quedaron solamente los estudios que pasaron el proceso, incluyéndolos a la revisión bibliográfica para una valoración cualitativa.

## **Bibliométrica**

Para seleccionar solamente artículos científicos de información válida, de impacto y confiable, se utilizó la plataforma SCImago Journal & Country Rank (SJR) para identificar las revistas indexadas rankeadas en cuartiles del 1 al 4.

## **Organización de la información**

Para organizar los artículos científicos que se han seleccionado para la revisión bibliográfica, se procedió a elaborar una tabla en el programa estadístico Excel 2019, con la finalidad de extraer información de cada estudio; para lo cual, se insertó 11 columnas con los siguientes datos: título, autor/es y año de publicación, nombre de la revista, cuartil, diseño del estudio, país, características demográficas, características clínicas, patrón de resistencia, técnicas de tipificación de cepas, genotipos (linaje) y conclusiones. Luego de extraer la información de cada artículo científico, se procedió a citar la bibliografía con el programa Mendeley.

## **RESULTADOS**

### **Selección de los estudios**

Para seleccionar los estudios se utilizó el método PRISMA que consiste en seguir cuatro etapas o fases. En la etapa de la identificación se ingresó los términos claves antes mencionados con la intervención de los operadores booleanos en las diferentes bases de datos electrónicas (PudMed, Elsevier, Web of Science y Scielo), en donde se obtuvo 325 artículos científicos, de los cuales, se eliminó a 159 duplicados. En la etapa de revisión se excluyeron a 87 estudios que tuvieron acceso restringido y con información incompleta. En la etapa de elegibilidad se realizó una revisión exhaustiva y una lectura completa de cada uno de los artículos, para comprobar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión (idioma, año de publicación, cuartil e información relevante), por lo que se eliminó a 47 estudios. Incluyendo a 32 artículos científicos para la síntesis cualitativa de la revisión bibliográfica (Anexo 1).

### **Características de los estudios**

En la base de datos se ha incluido 32 artículos científicos, de los cuales, el 96.9 % son de idioma inglés. Además, el 21.9 % de los estudios han sido publicados en 2021, el 21.9 % en el 2020, el 15.6 % en el 2018 y el 15.6 % en el 2022. En cuanto a la fiabilidad de las revistas, el 62.6%

se encuentran en un cuartil 1, el 34.3 % en el cuartil 2 y el 3.1 % en el cuartil 4. En lo referente al tipo de estudio el 96.9 % son artículos originales, de los cuales, el 34.3 % son estudios transversales, el 31.4 % son estudios retrospectivos, el 25 % son estudios de cohorte prospectivos, y el 3.1 % son casos clínicos y 3.1 % estudio retrospectivo y prospectivo; mientras que, el 3.1 % corresponde a una revisión bibliográfica. En lo concerniente, al país donde ha sido publicado el artículo, el 50 % corresponde a Asia, el 28.1 % a América, el 15.6 % a África y el 6.3 % a Europa (Anexo 2).

### **Distribución de las características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes con MDR-TB**

Según los criterios de inclusión de la presente revisión bibliográfica, se han identificado 23 artículos científicos que muestran las características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes con MDR-TB. Tal como se puede observar en la Tabla 1, de los 23 artículos expuestos, 21 (91.3 %) estudios reportan que el sexo masculino es el que más predomina en la MDR-TB con prevalencias que oscilan entre 53 a 90.9 %, con una edad media de  $37.65 \pm DS 5.38$ .

Además, se puede evidenciar que Singh et al. (5), Rahman et al. (33), Oudghiri et al. (11), Fernández et al. (34), Tatara et al. (35), Li et al. (36), Karagoz et al. (37) y Sánchez et al. (38) reportan que los pacientes con MDR-TB ya habían recibido tratamiento previo, con frecuencias entre 69.2 a 100 %; mientras que, Li et al. (9), Prakash et al. (2), Muvunyi et al. (17), Addo et al. (39), Ordaz et al. (40), Lefort et al. (41) y Munro et al. (42) revelan que la mayoría de pacientes con MDR-TB fueron diagnosticados con TB por primera vez sin recibir tratamiento previo, con frecuencias que oscilaron entre 56.8 a 95 % (Tabla 1).

De los 11 artículos científicos publicados en el continente asiático, cuatro pertenecen a la India (2,5,19,43), tres a la China (9,36,44), uno en Bangladesh (33), uno en Irán (45), uno en Nepal

(46) y otro en Sri Lanka (22); de igual manera, de los tres estudios publicados en el continente africano, uno corresponde a Ruanda (17), otro a Marruecos (11) y otro a Ghana (39); asimismo, de los dos estudios del continente europeo, uno es de Italia (47) y el otro es de Turquía (37); y por último, de los siete artículos publicados en el continente americano, cuatro son de México (40–42,48), uno en Argentina (34), uno en Brasil (35) y el otro en Colombia (38) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes con MDR-TB

N°	Autores	Año de publicación	Diseño de estudio	País	Características demográficas	Antecedentes de tratamiento	
						Tratamiento previo	Casos nuevos
1	Li et al. (9)	2019	Estudio transversal	Hebei - China	257 pacientes Edad mediana 41 años Masculino 69.9%	43.2%	56.8%
2	Singh et al. (5)	2021	Estudio descriptivo prospectivo	Norte de la India	293 pacientes Edad media: 24 años en femenino y 33 años en masculino Masculino 64.16%	69.2%	30.8%
3	Prakash et al. (2)	2019	Estudio observacional prospectivo	Central y norte de la India	111 pacientes de la Tribu Sahariya 103 pacientes de no tribus Sexo masculino	54 casos	160 casos
4	Gupta et al. (19)	2020	Estudio descriptivo retrospectivo	India	116 pacientes 15 – 44 años Masculino 60%	N/A <sup>a</sup>	N/A
5	Rahman et al. (33)	2022	Estudio transversal	Bangladesh	544 pacientes Edad mediana 34 años Masculino 65%	91.9%	8.1%
6	Sivakumar et al. (43)	2020	Estudio descriptivo retrospectivo	Sur de la India	71 pacientes Edades ≥ 18 años Masculino	N/A	N/A
7	Muvunyi et al. (17)	2019	Estudio descriptivo retrospectivo	Ruanda	170 pacientes Edad media 39.97 años (DE ± 14,5 años) Masculino 72.2%	38.9%	61.1%
8	Mendis et al. (22)	2019	Estudio transversal	Sri Lanka	55 pacientes Edades entre 21 y 80 años Masculino 76.4%	N/A	N/A
9	Deng et al. (44)	2021	Estudio descriptivo retrospectivo	Xinjiang - China	986 pacientes Masculino 53.14%	N/A	N/A
10	Li et al. (36)	2020	Estudio de cohorte prospectivo	Shaanxi - China	289 pacientes Masculino 71.48%	66.3%	33.7%
11	Bakhtiyariniya et al. (45)	2022	Estudio retrospectivo	Irán	22 pacientes Edad media 39 años Masculino 90.9%	N/A	N/A
12	Maharjan et al. (46)	2018	Estudio de cohorte prospectivo	Nepal	498 pacientes Edades entre 0-23 años 25.9% Masculino 71.2%	N/A	N/A
13	Oudghiri et al. (11)	2021	Estudio descriptivo retrospectivo	Marruecos	70 pacientes Edad mediana 33,9 años Masculino	97.1%	2.9%
14	Addo et al. (39)	2022	Estudio descriptivo prospectivo y retrospectivo	Ghana	102 pacientes Edad mediana 39 años Masculino 57%	5%	95%

15	Cannas et al. (47)	2018	Estudio retrospectivo	Roma - Italia	232 pacientes Edad media 38.9 años Masculino 54.7%	N/A	N/A
16	Karagoz et al. (37)	2020	Estudio retrospectivo	Turquía	200 pacientes Edades entre 20 y 50 años 70% Masculino 53%	75%	25%
17	Ordaz et al. (40)	2021	Estudio transversal	México	755 pacientes Edad mediana 45 años Masculino 59%	9%	91%
18	Lefort et al. (41)	2021	Estudio transversal	México	74 pacientes Edad media 41 ( $\pm$ 16) años Femenino 57%	11%	89%
19	Munro et al. (42)	2018	Estudio transversal	México	410 pacientes Edad media 44 $\pm$ 16,7 años Masculino 71%	19%	81%
20	Molina et al. (48)	2022	Estudio de cohorte prospectivo	México	73 pacientes Masculino 58.9%	N/A	N/A
21	Fernández et al. (34)	2021	Caso clínico	Buenos Aires - Argentina	1 paciente Edad 40 años Femenino	100%	-
22	Tatara et al. (35)	2019	Estudio de cohorte prospectivo	Brasil	80 pacientes Edad media 40.1 $\pm$ 16.55 años Masculino 62,5 %	100%	-
23	Sánchez et al. (38)	2021	Estudio de cohorte prospectivo	Colombia	6 pacientes Edad mediana 32 años Masculino	100%	-

Abreviaturas: N/A<sup>a</sup>: no aplica

## **Medicamentos anti-TB al que presentan más resistencia**

De acuerdo con los criterios de inclusión de la presente revisión bibliográfica, se han identificado 32 artículos científicos que reportan el medicamento anti-TB más frecuente que provoca la MDR-TB en pacientes con TB. Por lo tanto, Muvunyi et al. (17), Addo et al. (39), Uddin et al. (49), Molina et al. (48), Fernández et al. (34), Sánchez et al. (38), Li et al. (9), Deng et al. (44), Li et al. (36), Li et al. (50), Ordaz et al. (40), Lefort et al. (41), y Garzón et al. (51) revelaron a través de sus estudios que la MDR-TB se origina por cepas de *M. tuberculosis* resistentes de los tres a cuatro medicamentos de primera línea (INH, RIF, EMB y STR). Por otro lado, Oudghiri et al. (11), Ndhlovu et al. (52), Poonawala et al. (23), Maharjan et al. (46), Cannas et al. (47), Karagoz et al. (37), Munro et al. (42), Monteserin et al. (24) y Tatara et al. (35) reflejaron que la resistencia a la INH y a la RI fueron las más predominantes en el estudio a pesar que la resistencia a la INH tuvo una mayor prevalencia en los aislamientos. Sin embargo, Kateete et al. (6) y Rana et al. (18) revelaron que se originó por los medicamentos de segunda línea (KAN, AMK, CAP y OFX) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Medicamento anti-TB al que presentan más resistencia

Nº	Autores	Año de publicación	Diseño de estudio	Participantes	País	Medicamento anti-TB
1	Muvunyi et al. (17)	2019	Estudio descriptivo retrospectivo	170 pacientes	Ruanda	INH <sup>a</sup> RIF <sup>b</sup> EMB <sup>c</sup> STR <sup>d</sup>
2	Kateete et al. (6)	2019	Estudio transversal	40 pacientes	eSwatini Somalia Uganda	KAN <sup>e</sup> AMK <sup>f</sup> CAP <sup>g</sup>
3	Oudghiri et al. (11)	2021	Estudio descriptivo retrospectivo	70 pacientes	Marruecos	RIF INH
4	Addo et al. (39)	2022	Estudio descriptivo prospectivo y retrospectivo	102 pacientes	Ghana	4 primera línea 85.3% INH 14.7%
5	Ndhlovu et al. (52)	2019	Estudio de cohorte prospectivo	133 pacientes	Malawi - África	INH 48.12% INH-RIF 0.75%
6	Singh et al. (5)	2021	Estudio descriptivo prospectivo	293 pacientes	India	EMB
7	Prakash et al. (2)	2019	Estudio observacional prospectivo	111 pacientes	India	N/A <sup>h</sup>
8	Rana et al. (18)	2022	Estudio descriptivo retrospectivo	N/A	India (Mumbai)	CAP 29.3% KAN 23.2% OFX <sup>i</sup> 47.5%
9	Gupta et al. (19)	2020	Estudio descriptivo retrospectivo	116 pacientes	India	OFX 30.5%
10	Mendis et al. (22)	2019	Estudio transversal	55 pacientes	Sri Lanka	RIF
11	Li et al. (9)	2019	Estudio transversal	257 pacientes	Hebei - China	INH 61.1% RIF 59.1% EMB 28.8% STR 56.8%
12	Rahman et al. (33)	2022	Estudio transversal	544 pacientes	Bangladesh	STR 81% EMB 75%
13	Sivakumar et al. (43)	2020	Estudio descriptivo retrospectivo	71 pacientes	Sur de la India	INH RIF OFX
14	Deng et al. (44)	2021	Estudio descriptivo retrospectivo	986 pacientes	Xinjiang - China	INH 26.06% STR 16.46% RIF 12.68%
15	Shahriar et al. (53)	2020	Estudio transversal	60 pacientes	Bangladesh	RIF
16	Uddin et al. (49)	2018	Estudio transversal	244 pacientes	Bangladesh	4 primera línea 55.7% INH 28.3%
17	Poonawala et al. (23)	2020	Revisión bibliográfica	32 estudios	India	INH RIF

18	Li et al. (36)	2020	Estudio de cohorte prospectivo	289 pacientes	Shaanxi - China	SM 8,52% INH 21,40% RIF 16,46% EMB 6,17%
19	Li et al. (50)	2019	Estudio transversal	430 pacientes	China	STR 0,93% INH 3,99% RIF 0,93% EMB 1,16%
20	Bakhtiyariniya et al. (45)	2022	Estudio retrospectivo	22 pacientes	Irán	INH 10% RIF 28% EMB 14%
21	Maharjan et al. (46)	2018	Estudio de cohorte prospectivo	498 pacientes	Nepal	INH 14,37% INH-RIF 8,5%
22	Cannas et al. (47)	2018	Estudio retrospectivo	232 pacientes	Roma - Italia	INH RIF
23	Karagoz et al. (37)	2020	Estudio retrospectivo	200 pacientes	Turquía	INH RIF
24	Ordaz et al. (40)	2021	Estudio transversal	755 pacientes	México	STR 1,6% INH 10% RIF 0,8%
25	Lefort et al. (41)	2021	Estudio transversal	74 pacientes	México	INH 27% RIF 27% STR 9% EMB 12%
26	Munro et al. (42)	2018	Estudio transversal	410 pacientes	México	INH 71% RIF 35%
27	Molina et al. (48)	2022	Estudio de cohorte prospectivo	73 pacientes	México	STR INH RIF EMB
28	Fernández et al. (34)	2021	Caso clínico	1 paciente	Buenos Aires -Argentina	STR INH RIF
29	Monteserin et al. (24)	2018	Estudio transversal	816 pacientes	Buenos Aires -Argentina	INH RIF
30	Tatara et al. (35)	2019	Estudio de cohorte prospectivo	80 pacientes	Brasil	STR INH
31	Sánchez et al. (38)	2021	Estudio de cohorte prospectivo	6 pacientes	Colombia	STR INH RIF EMB
32	Garzón et al. (51)	2020	Estudio retrospectivo	373 pacientes	Ecuador	STR INH RIF EMB

**Abreviaturas:** INH<sup>a</sup>: isoniazida; RIF<sup>b</sup>: rifampicina; EMB<sup>c</sup>: etambutol; STR<sup>d</sup>: estreptomina; KAN<sup>e</sup>: kanamicina; AMK<sup>f</sup>: amikacina; CAP<sup>g</sup>: capreomicina; N/A<sup>h</sup>: No aplica; OFX<sup>i</sup>: ofloxacina.

## **Linajes genotípicos de *M. tuberculosis* predominantes responsables de la MDR-TB según cada región**

Según con los criterios de inclusión de la presente revisión bibliográfica, se han identificado 32 artículos científicos que reportan la distribución de los linajes genotípicos de *M. tuberculosis* predominantes responsables de la MDR-TB. En cuanto a las técnicas de tipificación de cepas, se aprecia que en 23 estudios han utilizado el espoligotipado, en 21 estudios la tipificación MIRU-VNTR, en dos estudios el LSP y en un estudio el IS 6110-RFLP (Tabla 3).

En la Tabla 3 se puede visualizar que entre los países del continente africano, Ruanda (17), eSwatini, Somalia, Uganda (6) y Ghana (39) reportaron que el linaje más común fue el África-Occidental (linaje 5) con prevalencias que oscilaron entre 37.7 a 68.5 % y entre los sublinajes se encontraron Uganda, Uganda II y Camerún. Además, se pudo apreciar que Oudghiri et al. (11) y Ndhlovu et al. (52) mediante sus investigaciones revelaron que el euroamericano (linaje 4) fue el más prevalente entre sus estudios con sublinajes LAM y T; y en bajas proporciones el indooceánico (linaje 1), Beijing (linaje 2) y África/Oriental/India (linaje 3).

Según la base de datos, en el continente asiático se han publicado 16 estudios, de los cuales, Li et al. (9), Rahman et al. (33), Deng et al. (44), Shahriar et al. (53), Li et al. (36), Li et al. (50) y Maharjan et al. (46) publicaron que el linaje más común en los países asiáticos es el Asia Oriental (linaje 2) con su sublinaje predominante Beijing. Por otra parte, Singh et al. (5), Gupta et al. (19), Poonawala et al. (23) y Bakhtiyariniya et al. (45) identificaron que el linaje más frecuente fue el África/Oriental/India (linaje 3) representado con el sublinaje Asia Central (CAS). De igual manera, Prakash et al. (2), Rana et al. (18), Sivakumar et al. (43) y Uddin et al. (49) demostraron que el Indo Oceánico (linaje 1) fue el que predominó entre sus estudios, con el sublinaje Este de África-India (EAI). Y por último, Mendis et al. (22) confirmaron que el euroamericano (linaje 4) fue el linaje más común en los 85 aislamientos (Tabla 3).

Se han incluido nueve estudios que pertenecen al continente americano, en donde se aprecia que en todos los artículos científicos (24,35,38,40–42,48,51) ha predominado el euroamericano (linaje 4) con los sublinajes LAM, Haarlem (H), T, X, S, Ural (U) con prevalencias que alcanzan hasta el 98.6%; sin embargo, también existen otros linajes en pequeñas proporciones como Camerún, Uganda, Ghana, Pekin y Nuevo (Tabla 3).

**Tabla 3.** Linajes genotípicos de *M. tuberculosis* predominantes responsables de la MDR-TB

Nº	Autores	Año de publicación	Diseño de estudio	Participantes	País	Técnica de tipificación de cepas	Genotipos (Linajes)
1	Muvunyi et al. (17)	2019	Estudio descriptivo retrospectivo	170 pacientes	Ruanda	Tipificación MIRU-VNTR <sup>a</sup> 49 aislamientos	L <sup>b</sup> 5 (África Occidental) 68.5% Uganda (38.2%)
2	Kateete et al. (6)	2019	Estudio transversal	40 pacientes	eSwatini Somalia Uganda	Tipificación MIRU-VNTR 40 aislamientos	L 5 (África Occidental) Uganda II (23.7%) L 2: Beijing (21%)
3	Oudghiri et al. (11)	2021	Estudio descriptivo retrospectivo	70 pacientes	Marruecos	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 70 aislamientos	L 4 (Euroamericano) LAM <sup>c</sup> (57,4%) T (18,5%) SIT <sup>d</sup> 42/LAM9 (35,9%) SIT53/T1 (7,1%) SIT47/H (7,1%)
4	Addo et al. (39)	2022	Estudio descriptivo prospectivo y retrospectivo	102 pacientes	Ghana	Espoligotipado 102 aislamientos	L 4 (Euroamericano) 91% T1 28% SIT61 SIT53 L 5 África Occidental: Camerún 37.7%
5	Ndhlovu et al. (52)	2019	Estudio de cohorte prospectivo	133 pacientes	Malawi - África	LSP <sup>e</sup> 133 aislamientos	L 4 (euroamericano) 72% L 1 (indooceánico) 16% L 2 (beijing) 9% L 3 (África/Oriental/India) 3%
6	Singh et al. (5)	2021	Estudio descriptivo prospectivo	293 pacientes	India	Espoligotipado 293 aislamientos	L 3 (África/Oriental/India) 66.25% SubL: CAS <sup>f</sup> 1_DEL (64.41%) SITs 2585, 26, 2694, 309, 381, 428, 1401, 141, 25, 1327
7	Prakash et al. (2)	2019	Estudio observacional prospectivo	111 pacientes	India	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 214 aislamientos	Genotipo: EAI <sup>g</sup> 3_IND/SIT11 (51.46%) CAS1_Delhi/SIT26 (21,19 %)
8	Rana et al. (18)	2022	Estudio descriptivo retrospectivo	N/A	India (Mumbai)	Espoligotipado 58 aislamientos	L 1 (Indooceánico) - EAI5 (31 %) L 2 - Beijing (14 %)
9	Gupta et al. (19)	2020	Estudio descriptivo retrospectivo	116 pacientes	India	Espoligotipado 116 aislamientos	CAS 37.5% Beijing 33.33% EAI 26.83%
10	Mendis et al. (22)	2019	Estudio transversal	85 pacientes	Sri Lanka	Espoligotipado LSP Tipificación MIRU-VNTR 85 aislamientos	L 4 (euroamericano, 45,9 %) L 1 (indooceánico, 29,4 %) L 2 (asia oriental, 23,5 %) L 3 (áfrica oriental/India, 1,2%)

11	Li et al. (9)	2019	Estudio transversal	257 pacientes	Hebei - China	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 257 aislamientos	L 2 (Asia Oriental) - Beijing Sublinaje: SIT190, 260 y 621
12	Rahman et al. (33)	2022	Estudio transversal	544 pacientes	Bangladesh	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 544 aislamientos	L 2: Beijing (38.2%) L 4: T (17.1%)  SIT1 tipo clásico 5 eran de tipo no clásico (SIT265, SIT269, SIT796 o SIT2610)
13	Sivakumar et al. (43)	2020	Estudio descriptivo retrospectivo	71 pacientes	Sur de la India	Espoligotipado 71 aislamientos	L 1: EAI (76.5%)  EAI3_IND y Orphans ND
14	Deng et al. (44)	2021	Estudio descriptivo retrospectivo	986 pacientes	Xinjiang - China	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 986 aislamientos	L 2: Beijing 71.12% ST1 66.46%  L 4: T 10.24% SIT53 2.64%
15	Shahriar et al. (53)	2020	Estudio transversal	60 pacientes	Bangladesh	Tipificación MIRU-VNTR 60 aislamientos	Beijing (26,8 %) EAI (23,2 %) Delhi/CAS (16,1%)
16	Uddin et al. (49)	2018	Estudio transversal	244 pacientes	Bangladesh	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 244 aislamientos	EAI (27,04 %) Beijing (7,38 %) T1 (6,15 %) CAS1-Delhi (5,33) LAM9 (3,28 %)
17	Poonawala et al. (23)	2020	Revisión bibliográfica	32 estudios	India	Espoligotipado 8406 aislamientos	L 3 (África/Oriental/India) SIT1 94%  L 1 (Indoocénico) EAI 87%
18	Li et al. (36)	2020	Estudio de cohorte prospectivo	289 pacientes	Shaanxi - China	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 298 aislamientos	Beijing 81,54 % ST1
19	Li et al. (50)	2019	Estudio transversal	430 pacientes	China	Tipificación MIRU-VNTR 430 aislamientos	Beijing 70.47% T 5,81 % LAM 3,26 % MANU2 0,7 % CAS 0,23 % NUEVO-1 8,37 %
20	Bakhtiyariniya et al. (45)	2022	Estudio retrospectivo	22 pacientes	Irán	Tipificación MIRU-VNTR 29 aislamientos	L 3 (África/Oriental/India) 34.5% CAS
21	Maharjan et al. (46)	2018	Estudio de cohorte prospectivo	498 pacientes	Nepal	Espoligotipado 498 aislamientos	L 2: 48.4% Beijing L 3: 30.7% CAS / Delhi L 4: 14.5% euroamericano

22	Cannas et al. (47)	2018	Estudio retrospectivo	232 pacientes	Roma - Italia	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 232 aislamientos	L 4: (euroamericano) 83,6 % H <sup>n</sup> : 39.7% L 1: (Indo-Oceánico) 8,2 % - EAI L 3: (áfrica oriental/India) 3,4% - CAS L 2: (Asia Oriental) 2,6% - Beijing
23	Karagoz et al. (37)	2020	Estudio retrospectivo	200 pacientes	Turquía	Espoligotipado Tipificación MIRU-VNTR 200 aislamientos	L 4 (euroamericano): T (43,0 %) LAM (26,0 %) H (8,0 %) U <sup>i</sup> (5,0 %) L 2: Beijing, X y S (ambos 6,0 %)
24	Ordaz et al. (40)	2021	Estudio transversal	755 pacientes	México	Tipificación MIRU-VNTR 755 aislamientos	L 4 (Euroamericano) 96%  H (55,5%) LAM (21,6%) Camerún (6,5%) Uganda I (3,7%) Ghana (3%) S (2,4 %) X (2 %) TUR (2 %)
25	Lefort et al. (41)	2021	Estudio transversal	74 pacientes	México	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 74 aislamientos	L 4: (Euroamericano) 98.6%  H (40%) T (22%) LAM (16%) X (13%) U (7%)
26	Munro et al. (42)	2018	Estudio transversal	410 pacientes	México	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 410 aislamientos	L 4: (Euroamericano) T1 (24 %) T1, T3 y T1-RUS  LAM (16 %) (LAM1, LAM3, LAM4 y LAM9)  H (15 %) (H1, H2 y H3)
27	Molina et al. (48)	2022	Estudio de cohorte prospectivo	73 pacientes	México	Espoligotipado 73 aislamientos	L 4: (Euroamericano) T T1 (SIT53 19.3%)  LAM SIT42
28	Fernández et al. (34)	2021	Caso clínico	1 paciente	Buenos Aires - Argentina	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 8 aislamientos	L 4 (Euroamericano)  SIT450, un clado ambiguo entre X1 y T5

29	Monteserin et al. (24)	2018	Estudio transversal	816 pacientes	Buenos Aires - Argentina	816 aislamientos	L 4: (Euroamericano) T 35,9 % LAM 33,2% H 19,5 % S 3,2 % X 1,5 % U 0,7 % BOV <sup>i</sup> 0,2 % Pekín 0,2 % Camerún 0,2 %
30	Tatara et al. (35)	2019	Estudio de cohorte prospectivo	80 pacientes	Brasil	IS 6110-RFLP <sup>k</sup> Espoligotipado Tipificación MIRU-VNTR 80 aislamientos	LAM (62,5%) H (16,25%) T (10%)
31	Sánchez et al. (38)	2021	Estudio de cohorte prospectivo	6 pacientes	Colombia	Espoligotipado 6 aislamientos	L 4 (euroamericano)  LAM H
32	Garzón et al. (51)	2020	Estudio retrospectivo	373 pacientes	Ecuador	Tipificación MIRU-VNTR 373 aislamientos	L 4: (Euroamericano) 98.3% LAM (45,7 %) H (31,8 %) S (13,1 %) X (4,6 %) Ghana (0,6 %) NUEVO (0,3 %)

**Abreviaturas:** MIRU-VNTR<sup>a</sup>: Unidades repetitivas intercaladas de micobacterias: número variable de repeticiones en tándem; L<sup>b</sup>: Linaje; LAM<sup>c</sup>: Latino América-Mediterráneo; SIT<sup>d</sup>: tipos internacionales de espoligotipos; LSP<sup>e</sup>: polimorfismos de secuencia grande; CAS<sup>f</sup>: Asia central; EAI<sup>g</sup>: Este de África-India; H<sup>h</sup>: Haarlem; U<sup>i</sup>: Ural; BOV<sup>j</sup>: bovino; IS 6110-RFLP<sup>k</sup>: Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción IS6110

## DISCUSIÓN

En la presente revisión bibliográfica se realizó una descripción de la variabilidad genética de los aislados de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos. Por lo que es preciso comprender que la MDR-TB se desarrolla a causa de mutaciones secuenciales, disminuyendo la reserva del fármaco en la bacteria, por lo que se inactiva la capacidad de los medicamentos al fusionarse con los genes diana; por lo tanto, cuando estos genes se incrementan debido a la mutación, los medicamentos ya no son capaces de inhibirlo, lo que genera la resistencia a los fármacos (54).

En nuestro estudio se reportó que el sexo masculino ha sido el más prevalente en la MDR-TB con prevalencias que oscilan entre 53 al 90.9 %, con una edad media de  $37.65 \pm 5.38$  años. No obstante, a pesar que en la mayoría de artículos se ha descrito al hombre como predominante, Higueta et al. (55) publican que no existe diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la MDR-TB; mientras que, la edad de 40 a 59 años tiene 1,6 (OR) veces (I.C.: 1,0-2,5;  $p < 0,05$ ) mayor probabilidad de padecer MDR-TB frente a los más jóvenes; este resultado también es corroborado por otros estudios (56,57). Por otro lado, según el informe regional de la OMS (58) en el 2019 sostiene que ninguno de los sexos tiene mayor riesgo de MDR-TB.

Los resultados de nuestro estudio mostraron que la mayoría de pacientes con MDR-TB han tenido antecedentes de tratamiento previo para la TB. Esta información ha sido aseverada por Alene et al. (59) quienes reportan que los pacientes con antecedentes de tratamiento previo de TB tienen 83.8 veces mayor probabilidad de padecer de MDR-TB frente a los casos nuevos (OR: 83,8; IC del 95 %: 40,7, 172,5,  $p < 0.05$ ). Así también lo confirman Feng et al. (60) con un reporte 5.65 veces (OR: 5.65; IC del 95 %: 4,80-6,65,  $p < 0.05$ ).

En cuanto a los medicamentos anti-TB que presentan mayor resistencia son los de primera línea (INH, RIF, EMB y STR) o al menos la combinación de dos medicamentos, en este caso la

resistencia a la INH y a la RIF, tomando en consideración, que la resistencia a la INH fue la más prevalente entre los aislamientos de nuestro estudio. Lo mismo se detalla en los resultados reportados por Alene et al. (59), en donde se confirma que un gran porcentaje de pacientes que se han suministrado irregularmente (tratamiento incompleto) la INH, han desarrollado MDR-TB. Por otra parte, Huang et al. (61) estimaron que la administración incorrecta de INH contribuyen al brote de la MDR-TB.

Cabe destacar que la INH se ha utilizado a partir de 1952, este medicamento anti-TB contiene un grupo de hidrazina y un anillo de piridina y es activa contra los bacilos en crecimiento; por cuanto, la resistencia está asociada a la mutación de los siguientes genes: *katG*, *AhpC* and *inhA*; sin embargo, para generar la resistencia, primeramente, la INH debe ser estimulada por peroxidasa (enzima) para luego ser codificada por el gen *katG*; una vez activada la INH genera los aductos de nicotinoil-NAD, para posteriormente fusionarse a la enoil-ACP reductasa, perturbando el proceso de síntesis del ácido micólico requerido para la formación de la pared celular bacteriana, por lo que se produce la mutación en los genes *katG* e *inhA*, matando la *M. tuberculosis*; por lo tanto, cuando ocurre la mutación S315 T del gen *katG* inicia la resistencia al INH (54).

Para el genotipado de las cepas de *M. tuberculosis* existen varios métodos de genética molecular como el IS6110-RFLP, LSP, spoligotyping, MIRU-VNTR y WGS (22); sin embargo, el IS6110-RFLP era considerado como el estándar de oro, pero por requerir mucha mano de obra, tiempo y un limitado número de copias, lo ha hecho menos útil en la actualidad; de igual manera, el WGS es de alta tecnología con un costo elevado, por lo que restringe el uso a los países de bajos recursos (36), el LSP es una técnica basada en PCR (reacción en cadena de la polimerasa) que asigna aislamientos al linaje, pero produce errores significativos (62); no obstante, el spoligotipado y MIRU-VNTR son métodos de tipificación tradicionales que

representan el estándar de oro actual para la vigilancia del genotipado de la *M. tuberculosis* (63).

Tal como afirman los autores anteriores, la combinación de las técnicas de espoligotipado y MIRU-VNTR han sido las más empleadas en nuestro estudio, demostrando, que tiene más poder discriminatorio para identificar cepas vinculadas epidemiológicamente (22); además, es considerando que, estas herramientas moleculares permiten identificar la composición de genotipos de diversas regiones, puesto que a través de los linajes y sublinajes se puede detectar el nivel de virulencia (41).

En cuanto a las cepas de la *M. tuberculosis*, han coevolucionado con los humanos, y su gran diversidad genética que existente hoy en día se debe a la migración humana fuera de los países africanos, tomando en cuenta que, el linaje 1 denominado “Indo Océánico o East African Indian” fue el primero que surgió en África, convirtiéndose en el linaje prevalente en los países que rodean el Océano Índico, que inicia desde África Oriental y termina hasta Melanesia; sin embargo, años más adelante aparecieron los linajes 5 “*M. africanum* de África Occidental 1”, 6 “*M. africanum* de África Occidental “ y 7 “Etiópe”, considerándolos las cepas más antiguas o ancestrales. En cuanto al linaje 2 “Asia Oriental”, 3 “África Oriental-India” y 4 “Euro-Americano” se encuentran dentro del grupo de las cepas modernas en función de la presencia o ausencia de una región de delección específica de *M. tuberculosis* 1 (TbD1) (22).

Entre los siete linajes filogenéticos según la metodología de spoligotyping, en nuestro estudio ha prevalecido el linaje 2 “Asia Oriental” que comprende las familias “Beijing” (sublinaje), detectado especialmente en los países asiáticos como China, Bangladesh y Nepal. Cabe destacar que, este linaje se lo encuentra comúnmente en Asia oriental, Rusia y Sudáfrica; sin embargo, en pequeños porcentajes también se han presenciado en países europeos (Italia y Turquía) y africanos (eSwatini, Somalia, Uganda y Malawi). Tomando en cuenta, que el linaje 2 es el que ha predominado en todo el mundo (23), esto se debe a que este sublinaje es el más

virulento y tiene propensión a causar MDR-TB (39), mostrando una alta patogenicidad y un incremento en la tasa de mortalidad en estudios realizados en animales, puesto que la tasa de mutación es mucho más alta que los demás linajes (22). Además, este linaje se caracteriza por la presencia de neumonía con una mayor tasa de mortalidad (23).

Además, en el continente asiático también predominó el linaje 3 “África/Oriental/India” que comprende la familia CAS, el cual, surgió en el sur de Asia y se esparció fuera del subcontinente indio; no obstante, esta cepa está relacionada con una menor virulencia y por ello una menor capacidad de expansión a otras regiones (5), de tal manera que, esta cepa sigue predominando en el Norte y centro de la India (23) y se encuentra en porcentajes bien bajos en otros continentes. De igual forma, el linaje 1 “Indo Oceánico” con el sublinaje EAI fueron encontrados en países asiáticos como Irán India, Bangladesh y Sri Lanka, considerando que, tienen una asociación a tasas más bajas de transmisión de TB y menos agrupamiento que linajes 2, 3 y 4 (23). Por otro lado, Poonawala et al. (23) reportaron que en el oeste de la India predominó el linaje 3 que pertenecía al sublinaje Manu familia (nueva familia de la India).

Otro de los linajes prevalentes en nuestro estudio, casi igual que el linaje 2, es el Euroamericano (linaje 4) con los sublinajes LAM, H, T “mal definida”, X, S y U; además, es preciso señalar que el predominio de esta cepa se los han encontrado países americanos como México, Argentina, Brasil, Colombia y Ecuador. Cabe señalar que, las cepas de *M. tuberculosis* del linaje 4 son originarias de Europa, sin embargo, debido a la migración humana a América en los años de 1466 a 1658 (48) y a la colonización europea de América (51), la cepa se ha expandido a otro continente, denominándolo como “euroamericano”. Sin embargo, también existen otros linajes en este continente en pequeñas proporciones como Camerún, Uganda, Ghana, Pekin y Nuevo, vinculado directamente a los inmigrantes africanos que visitaban países de Sudamérica (51).

En cuanto a los linajes 5 “África Occidental 1” (Ghana, Benin, Nigeria y Camerún), 6 “África Occidental 2” (Senegal, Guinea-Bissau y Gambia) y el linaje 7 “Etiopía” descrito más recientemente en el Cuerno de África, fueron reportados en el continente africano, en países como Ruanda, eSwatini, Somalia, Uganda y Ghana con prevalencias que oscilaron entre 37.7 a 68.5 % y entre los sublinajes se encontraron Uganda, Uganda II y Camerún. Sin embargo, en Marruecos, Ghana y Malawi se ha detectado una alta prevalencia del linaje 4; esto se debe a que, en los países africanos, especialmente Ghana es uno de los pocos países a nivel mundial que se encuentran los 7 linajes filogenéticos; por lo tanto, se ha convertido en un sitio de investigación para muchos autores, en donde se puede comprobar los efectos de la diversidad genética de los tres linajes principales (linaje 4, 5 y 6) (64).

### **Limitaciones**

Una de las principales limitaciones fue la falta de cuartil, por ello, la mayoría de artículos fueron excluidos de la revisión bibliográfica. Otra de las limitaciones se centró en la población, puesto que no se encontraron muchos estudios publicados en el continente europeo para ser comparado con otras regiones.

A partir de los resultados de esta revisión bibliográfica, puede servir como modelo para realizar a futuro nuevas investigaciones que se centren en la identificación de los factores de riesgo que conllevan a la resistencia de los medicamentos en pacientes con TB y a la medición de las tasas de transmisión de resistencia primaria y adquirida; considerando que, a través de un sistema de vigilancia y una inversión en epidemiología molecular puede ser de mucha ayuda para comprender la diversidad genotípica de *M. tuberculosis* en las diferentes regiones.

## CONCLUSIONES

- Los estudios reportaron que el sexo masculino es el más prevalente en pacientes con MDR-TB, a pesar que ninguno de los sexos presenta un mayor riesgo de MDR-TB; en cuanto a la edad, los pacientes mayores a 40 años tienen más probabilidades de padecer MDR-TB; y en los países asiáticos se han encontrado un mayor número de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos.
- La mala administración de los medicamentos de primera línea como: INH, RIF, EMB y STR ha sido el causante del desarrollo de la MDR-TB en pacientes con TB; y entre los fármacos más prevalentes se encuentran la resistencia a la INH y la RIF, siendo la más predominante entre los aislamientos la INH.
- En el continente asiático ha prevalecido entre los linajes filogenéticos el Asia Oriental (linaje 2), seguido de África Oriental-India (linaje 3) e el Indo Océánico (linaje 1); en el continente americano y europeo predominó el Euro-americano (linaje 4); y en el continente africano se encontraron cepas de África Occidental 1 (linaje 5), África Occidental 2 (linaje 6); además, en Ghana prevaleció el Euro-americano (linaje 4).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan M, Islam M, Ferdous J, Alam M. An Overview on Epidemiology of Tuberculosis. *Mymensingh Med J.* 2019;28(1):259–66.
2. Prakash R, Gupta R, Sharma P, Jain S, Chauhan DS, Katoch VM, et al. Genotypic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from North-Central Indian population. *Pathog Glob Health.* 2019;113(1):39–48.
3. Liu L, Zhao X, L X, Li S, Liu B, Jayne M, et al. Prevalence and molecular characteristics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Beijing, China: 2006 versus 2012. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):1–11.
4. OMS. Tuberculosis Multirresistente [Internet]. 2018. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/what-is-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)-and-how-do-we-control-it](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/what-is-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb)-and-how-do-we-control-it)
5. Singh AV, Singh S, Yadav A, Kushwah S, Yadav R, Sai DK, et al. Genetic variability in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with pulmonary tuberculosis in North India. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):1–9.
6. Kateete DP, Kamulegeya R, Kigozi E, Katabazi FA, Lukoye D, Sebit SI, et al. Frequency and patterns of second-line resistance conferring mutations among MDR-TB isolates resistant to a second-line drug from eSwatini, Somalia and Uganda (2014-2016). *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):1–9.
7. Oudghiri A, Karimi H, Chetioui F, Zakhm 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.* 2018;18(1):1–8.
8. Norouzi F, Moghim S, Farzaneh SS, Fazeli H, Salehi M, Nasr Esfahani B. Significance

- of the coexistence of non-codon 315 katG, inhA, and oxyR-ahpC intergenic gene mutations among isoniazid-resistant and multidrug-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: a report of novel mutations. *Pathog Glob Health*. 2022;116(1):22–9.
9. Li Q, Gao H, Zhang Z, Tian Y, Liu T, Wang Y, et al. Mutation and transmission profiles of second-line drug resistance in clinical isolates of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from hebei province, China. *Front Microbiol*. 2019;10(38):1–12.
  10. OMS. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis – Revisión 2013 [Internet]. Vol. 2013. 2013. 47 p. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343_spa.pdf?ua=1)
  11. Oudghiri A, Momen G, Aainouss A, Laglaoui A, El Messaoudi MD, El Mzibri M, et al. Genotypic diversity of multi- And preextremely drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Morocco. *PLoS One*. 2021;16(7):1–10.
  12. Momen G, Achraf A, Abdelmajid L, Fouad C, Mohamed B, Malika M, et al. Molecular characterization of mutations associated with resistance to second line drugs in *Mycobacterium tuberculosis* patients from casablanca, morocco. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021;63(19):1–8.
  13. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. Oficinas regionales de la OMS. 2021. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
  14. Rumende CM. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis. *Acta Med Indones*. 2018;50(1):1–2.
  15. Gómez VJ, Gómez AJ, Robledo J, Hernández JM. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Contribution of constituent and acquired mechanisms. *Rev Salud Publica*. 2018;20(4):491–7.

16. Álvarez T, Placeres J. Tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus. Presentación de dos casos. *Rev Médica Electrónica*. 2016;38(3):417–23.
17. Muvunyi C, Semuto JC, Uwimana I, Harelimana JDD, Mucyo Y, Ruramba O, et al. Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant and genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Rwanda. *Trop Med Int Heal*. 2019;24(7):879–87.
18. Rana V, Singh N, Nikam C, Kambli P, Singh PK, Singh U, et al. Molecular Epidemiology and Polymorphism Analysis in Drug-Resistant Genes in *M. tuberculosis* Clinical Isolates from Western and Northern India. *Infect Drug Resist*. 2022;15(1):1717–32.
19. Gupta A, Sinha P, Rathod S, Kumar S, Uma K, Anupurba S, et al. Genotype analysis of ofloxacin-resistant multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a multicentered study from India. *Indian J Med Res*. 2020;151(4):361–70.
20. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udwadia Z, Horsburgh CR. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2019;394(10202):953–66.
21. Mei Z, Qing J. Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from New and Previously Treated TB Patients in China, 2017-2019. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54(2):1–5.
22. Mendis C, Thevanesam V, Kumara A, Wickramasinghe S, Madegedara D, Gamage C, et al. Insight into genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Kandy, Sri Lanka reveals predominance of the Euro-American lineage. *Int J Infect Dis*. 2019;87(6):84–91.
23. Poonawala H, Kumar N, Peacock SJ. A review of published spoligotype data indicates the diversity of *Mycobacterium tuberculosis* from India is under-represented in global databases. *Infect Genet Evol*. 2020;78(2):1–29.

24. Monteserin J, Paul R, Gravina E, Reniero A, Hernandez T, Mazzeo E, et al. Genotypic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Buenos Aires, Argentina. *Infect Genet Evol.* 2018;62(2):1–7.
25. Calzado A, Núñez N, Vergara R. Tuberculosis. *Epidemiología Molecular. Invest Medicoquir.* 2020;12(2):1–17.
26. Chang V, Ling R, Velen K, Fox G. Individualised treatment for multidrug-resistant tuberculosis in New South Wales, Australia. *Aust N Z J Public Health.* 2021;45(5):437–42.
27. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udwadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology.* 2018;23(7):656–73.
28. Isakova J, Sovkhozova N, Vinnikov D, Goncharova Z, Talaibekova E, Aldasheva N, et al. Mutations of *rpoB*, *katG*, *inhA* and *ahp* genes in rifampicin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyz Republic. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):1–8.
29. Grupo Banco Mundial. Incidencia de tuberculosis (por cada 100.000 personas) - Ecuador. Organización Mundial de la Salud. 2022.
30. Ministerio de Salud Pública. Boletín Anual Tuberculosis. Secretaría de Vigilancia de la Salud Pública; 2018. 6 p.
31. Ortiz C, Himostroza K, Pacheco K. *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de pacientes pulmonares y extrapulmonares del Hospital Vicente Corral Moscoso. *Rev Investig en Salud.* 2022;5(4):470–80.
32. Quimí D, Quintero R, Acuña N. Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en pacientes del cantón Durán, Ecuador. *Rev Eugenio Espejo [Internet].* 2022;16(1):81–9. Available from: <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/ree/v16n1/2661->

33. Rahman SMM, Rahman A, Nasrin R, Ather MF, Ferdous SS, Ahmed S, et al. Molecular Epidemiology and Genetic Diversity of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in Bangladesh. *Microbiol Spectr*. 2022;10(1):1–16.
34. Fernandez DA, Monteserin J, Campos J, Sosa EJ, Matteo M, Serral F, et al. Five-year microevolution of a multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strain within a patient with inadequate compliance to treatment. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–10.
35. Tatara MB, Perdigão J, Viveiros M, Kritski A, Da Silva KE, Sacchi FPC, et al. Genetic diversity and molecular epidemiology of mycobacterium tuberculosis in Roraima State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(4):774–9.
36. Li Y, Pang Y, Zhang T, Xian X, Yang J, Wang R, et al. Genotypes of Mycobacterium tuberculosis isolates circulating in Shaanxi Province, China. *PLoS One*. 2020;15(12):1–11.
37. Karagoz A, Tutun H, Altintas L, Alanbayi U, Yildirim D. Journal of Global Antimicrobial Resistance Molecular typing of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from Turkey. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23(1):130–4.
38. Sánchez L, Tovar O, Galeano N, Castaño P, Martínez R, Maldonado C, et al. Phylogenomic analysis and Mycobacterium tuberculosis antibiotic resistance prediction by whole-genome sequencing from clinical isolates of Caldas , Colombia. *PLoS One*. 2021;16(10):1–13.
39. Addo SO, Mensah GI, Mosi L, Abrahams AOD, Addo KK. Genetic diversity and drug resistance profiles of Mycobacterium tuberculosis complex isolates from patients with extrapulmonary tuberculosis in Ghana and their associated host immune responses. *IJID Reg*. 2022;4(1):75–84.

40. Ordaz A, Torres P, Cruz P, Ferreyra L, Delgado G, García L, et al. Genetic diversity and primary drug resistance transmission in *Mycobacterium tuberculosis* in southern Mexico. *Infect Genet Evol.* 2021;93(2):1–8.
41. Lefort B, Pérez D, Viveros D, Zenteno R. Diversidad genética de *Mycobacterium tuberculosis* circulando en la jurisdicción V de Jalapa, Veracruz, México. *Rev Chil infectología.* 2021;38(5):639–46.
42. Munro D, Fernandez E, Zarrabal J, Martínez MT, Parissi A, Fuentes J, et al. Genetic diversity of drug and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* circulating in Veracruz, Mexico. *PLoS One.* 2018;13(3):1–18.
43. Sivakumar S, Chandramohan Y, Kathamuthu GR, Sekar G, Kandhasamy D, Padmanaban V, et al. The recent trend in mycobacterial strain diversity among extra pulmonary lymph node tuberculosis and their association with drug resistance and the host immunological response in South India. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–11.
44. Deng W, Zeng X, Xia Z, Xu Y, Yi X, Li J, et al. Genotypic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates and its association with drug-resistance status in Xinjiang, China. *Tuberculosis.* 2021;128(8):1–7.
45. Bakhtiyariniya P, Khosravi AD, Hashemzadeh M, Savari M. Genetic diversity of drug - resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Khuzestan province , Iran. *AMB Express.* 2022;12(1):1–10.
46. Maharjan B, Nakajima C, Isoda N, Thapa J, Poudel A. Genetic diversity and distribution dynamics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Nepal. *Sci Rep.* 2018;9(1):1–10.
47. Cannas A, Camassa S, Sali M, Butera O, Mazzarelli A, Sanguinetti M, et al. Genetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in the Metropolitan Area of Rome.

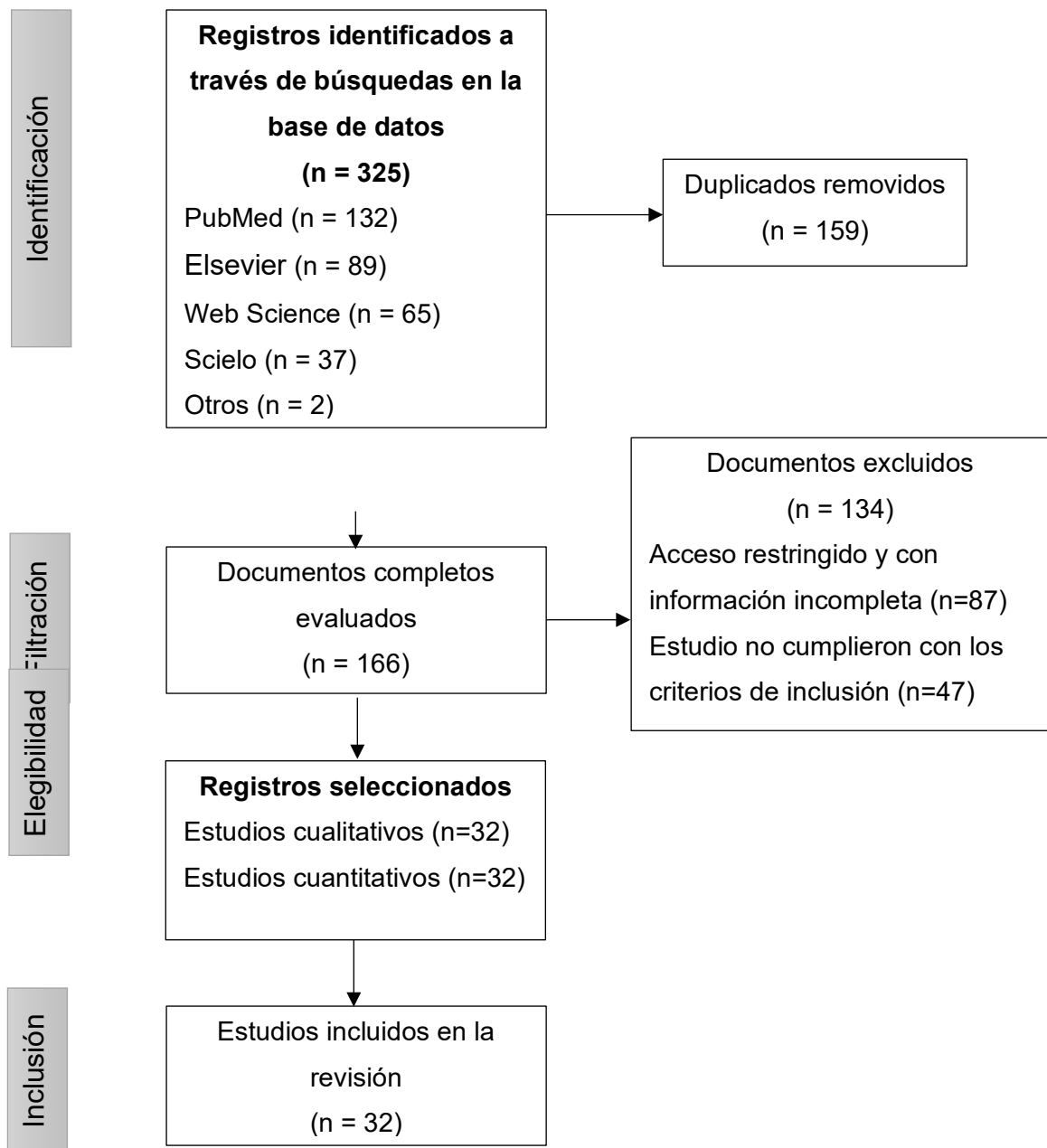
- Chemotherapy. 2018;63(3):148–54.
48. Molina CA, Quinn FD, Castro J. Genetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates From an Amerindian Population in Chiapas , Me´ xico. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12(9):1–10.
  49. Uddin M, Ahmed M, Islam M, Rahman A, Khatun R, Hossain M, et al. Molecular characterization and drug susceptibility profile of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Northeast Bangladesh. *Infect Genet Evol.* 2018;65(2):136–43.
  50. Li D, Song Y, Yang P, Li X, Zhang AM. Genetic diversity and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Yunnan, China. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(5):1–7.
  51. Garzon D, Garcia MA, Mora C, Granda JC, Leon M, Franco G, et al. Population structure and genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–9.
  52. Ndhlovu V, Kiran A, Sloan D, Mandala W, Kontogianni K, Kamdolozi M, et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Blantyre, Malawi. *Heliyon.* 2019;5(10):1–5.
  53. Shahriar SM, Tarafder S, Anwar S, Perdigão J, Tuj F, Sattar H, et al. Circulating strains of *Mycobacterium tuberculosis*: 24 loci MIRU-VNTR analysis in Bangladesh. *Infect Genet Evol.* 2020;86(34):1–12.
  54. Khawbung JL, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant Tuberculosis: A review. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2021;74(3):1–9.
  55. Higueta LF, Arango CA, Cardona JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. *Rev Esp Salud Publica.* 2018;92(1):1–13.

56. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;77(6):469–78.
57. Finn C, Horton KC, Dean AS, Knight GM, White RG. The risk of multidrug- or rifampicin-resistance in males versus females with tuberculosis. *Eur Respir J.* 2020;56(3):1–10.
58. OMS. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2019. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2019. Organización Panamericana de la Salud; 2020. 96 p.
59. Alene KA, Viney K, McBryde ES, Gray DJ, Melku M, Clements ACA. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in northwest Ethiopia: A case–control study. *Transbound Emerg Dis.* 2019;66(4):1611–8.
60. Feng M, Xu YG, Zhang XY, Qiu Q, Lei SG, Li JL, et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in China: A meta-analysis. *Public Health Nurs.* 2019;36(3):257–69.
61. Huang CC, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L, et al. Isoniazid preventive therapy in contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(8):1159–68.
62. Alland D, Lacher DW, Hazbón MH, Motiwala AS, Qi W, Fleischmann RD, et al. Role of large sequence polymorphisms (LSPs) in generating genomic diversity among clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and the utility of LSPs in phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol.* 2018;45(1):39–46.
63. Couvin D, David A, Zozio T, Rastogi N. Macro-geographical specificities of the prevailing tuberculosis epidemic as seen through SITVIT2, an updated version of the *Mycobacterium tuberculosis* genotyping database. *Infect Genet Evol.* 2019;72(5):31–

- 43.
64. Osei S, Otchere ID, Morgan P, Musah AB, Siam IM, Asandem D, et al. Genotypic and phenotypic diversity of Mycobacterium tuberculosis complex genotypes prevalent in West Africa. PLoS One. 2021;16(8):1–18.

# ANEXOS

**Anexo 1.** Diagrama de PRISMA de la revisión bibliográfica



**Cuadro 1.** Diagrama PRISMA de la revisión bibliográfica

**Anexo 2.** Base de datos (n = 32 estudios)

Nº	Título, autores, año de publicación	Nombre de revista	Q	Diseño de estudio	País	Características demográficas	Características clínicas	Patrón de resistencia	Técnica de tipificación de cepas	Genotipos (Linaje-sublinajes)	Conclusiones
1	Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant and genetic diversity of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains in Rwanda. Muvunyi et al. (17) 2019	Tropical Medicine and International Health	Q2	Estudio descriptivo retrospectivo	Ruanda	170 pacientes Masculino 72.2% Edad media 39.97 años (DE ± 14,5 años)	Antecedentes de tratamiento previo (38.9%)	INH RIF EMB SM	Tipificación MIRU-VNTR 49 aislamientos	L (África Occidental) 5 68.5%  Sublinaje: Uganda (38.2%)	La alta diversidad genética y la baja tasa de agrupamiento que se informan aquí sugieren que la reactivación de la enfermedad anterior juega un papel importante en la transmisión de la TB-MDR en Ruanda.
2	Genetic variability in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from patients with pulmonary tuberculosis in North India. Singh et al. (5) 2021	BMC Microbiology	Q2	Estudio descriptivo prospectivo	India	293 pacientes Masculino 64.16% Edad media: 24 años en Femenino y 33 años en Masculino	Antecedentes de tratamiento previo (69.2%)	EMB	Espoligotipado 293 aislamientos	L 3 (África/Oriental/India) 66.25%  Sublinaje: CAS1_DEL (64.41%) SITs 2585, 26, 2694, 309, 381, 428, 1401, 141, 25, 1327	En el presente estudio, SIT141 (n = 96; 32,76 %) y SIT26 (n = 28; 9,55 %) de la familia CAS1_Del seguidos de SIT1 (n = 27; 9,21 %) de la familia Beijing fueron las SIT predominantes entre los aislamientos de TB-MDR.
3	Genotypic diversity of Mycobacterium tuberculosis isolates from North-Central Indian population. Prakash et al. (2) 2019	Pathogens and Global Health	Q2	Estudio observacional prospectivo	India	111 pacientes de la Tribu Sahariya 103 pacientes de no tribus	Antecedentes de tratamiento previo (54 casos)	N/A	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 214 aislamientos	Genotipo: EAI3_IND/SIT11 (51.46%) CAS1_Delhi/SIT26 (21,19 %)	El presente estudio destacó el predominio del genotipo EAI3_IND/SIT11 en la tribu Sahariya seguido del genotipo CAS1_Delhi/SIT26.

4	Molecular Epidemiology and Polymorphism Analysis in Drug-Resistant Genes in <i>M. tuberculosis</i> Clinical Isolates from Western and Northern India. Rana et al. (18) 2022	Infection and Drug Resistance	Q1	Estudio descriptivo retrospectivo	India (Mumbai)	N/A	N/A	CAN PAC OFX	Espoligotipado 58 aislamientos	L 1 (Indoocénico) - EAI5 (31 %)  L 2 - Beijing (14 %)	La diversidad geográfica de la India con respecto a la prevalencia del L se ha evaluado solo de forma limitada, por lo tanto, falta una verdadera representación en el escenario global.
5	Genotype analysis of ofloxacin-resistant multidrug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isolates in a multicentered study from India. Gupta et al. (19) 2020	Indian Journal of Medical Research	Q1	Estudio descriptivo retrospectivo	India	116 pacientes Masculino 60% 15 – 44 años	N/A	OFX	Espoligotipado 116 aislamientos	CAS 37.5% Beijing 33.33% EAI 26.83%	Los genotipos de cepas de Asia Central (n=18, 37,5%), Beijing (n=9, 33,33%) e indios de África Oriental (n=11, 26,83%) fueron predominantes en el oeste, el norte y el sur de la India, respectivamente
6	Frequency and patterns of second-line resistance conferring mutations among MDR-TB isolates resistant to a second-line drug from eSwatini, Somalia and Uganda (2014–2016). Kateete et al. (6) 2019	BMC Pulmonary Medicine	Q2	Estudio transversal	eSwatini, Somalia y Uganda	40 pacientes	N/A	KAN AMK CAP	Tipificación MIRU-VNTR 40 aislamientos	Uganda II (23.7%) Beijing (21%)	Se incluyeron 40 aislamientos que eran susceptibles a los medicamentos ant-TB de primera y segunda línea, lo que elevó el número total de aislamientos investigados a 80
7	Genotypic diversity of multi- and pre-extremely drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PLoS ONE	Q1	Estudio descriptivo retrospectivo	Marruecos	70 pacientes Edad mediana 33,9 años Masculino	Antecedentes de tratamiento previo (97.1%)	RIF INH	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 70 aislamientos	LAM (57,4%) T (18,5%)  SIT42/LAM9 (35,9%) SIT53/T1 (7,1%) SIT47/H (7,1%)	La distribución de las cepas de MTB en los diferentes clados fue la siguiente: LAM (57,4%); T (18,5%); Haarlem (7,1%); S (7,1%); clado(s) no

	isolates from Morocco. Oudghiri et al. (11) 2021										definido(s) en la base de datos SITVIT2 (5,6%) y Beijing (4,3%). Cabe destacar que en este entorno no se encontraron cepas pertenecientes a los clados CAS y EAI.
8	Mutation and Transmission Profiles of Second-Line Drug Resistance in Clinical Isolates of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis From Hebei Province, China. Li et al. (9) 2019	Frontiers in Microbiology	Q1	Estudio transversal	Hebei - China	257 pacientes Edad mediana 41 años Masculino 69.9%	Antecedentes de tratamiento previo (43.2%)	INH 61.1% RIF 59.1% EMB 28.8% STR 56.8%	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 257 aislamientos	L 2 (Asia Oriental) - Beijing Sublinaje: SIT190, 260 y 621	De los únicos, 7 aislamientos se distribuyeron en clados, Beijing (SIT190, 260 y 621), T1 (SIT522 y 1688), T3 (huérfano) y H3 (SIT1908) con FQ-TB o SLID-TB. Solo un aislado Pre-XDR se definió como familia T1 (SIT520).
9	Molecular Epidemiology and Genetic Diversity of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in Bangladesh. Rahman et al. (33) 2022	Microbiology spectrum	Q1	Estudio transversal	Bangladesh	544 pacientes Edad mediana 34 años Masculino 65%	Antecedentes de tratamiento previo (91.9%)	STR 81% EMB 75%	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 544 aislamientos	L 2: Beijing (38.2%) L 4: T (17.1%) SIT1 tipo clásico 5 eran de tipo no clásico (SIT265, SIT269, SIT796 o SIT2610)	Alrededor del 93 % de los aislamientos del linaje T fueron resistentes a STR, mientras que esta cifra fue de aproximadamente el 85 % para los Ls Beijing y LAM
10	The recent trend in mycobacterial strain diversity among extra pulmonary lymph node tuberculosis and their association with drug resistance and the host immunological response in South India.	BMC Infectious Diseases	Q2	Estudio descriptivo retrospectivo	Sur de la India	71 pacientes Edades ≥ 18 años	N/A	INH RIF OFX	Espoligotipado 71 aislamientos	L 1: EAI (76.5%) EAI3_IND y Orphans ND	Entre la familia EAI, el linaje más predominante fue EAI3 (21 números), seguido de EA15 (9 números), EAI1 (5 números) y EAI6 (1 números).

	Sivakumar et al. (43) 2020										
11	Genetic diversity and drug resistance profiles of Mycobacterium tuberculosis complex isolates from patients with extrapulmonary tuberculosis in Ghana and their associated host immune responses. Addo et al. (39) 2022	PLoS ONE	Q1	Estudio descriptivo prospectivo y retrospectivo	Ghana	102 pacientes Edad mediana 39 años Masculino 57%	Antecedentes de tratamiento previo (5%)	STR INH RIF EMB	Espoligotipado 102 aislamientos	L 4 (Euroamericano) 91% Camerún 37.7% T1 28% SIT61 SIT53	Nuestro estudio confirma que Camerún (SIT61) es el espoligotipo más común que causa EPTB humana en Ghana
12	Circulating strains of Mycobacterium tuberculosis: 24 loci MIRU-VNTR analysis in Bangladesh. Shahriar et al. (53) 2020	Infection, Genetics and Evolution	Q1	Estudio transversal	Bangladesh	60 pacientes	N/A	RIF	Tipificación MIRU-VNTR 60 aislamientos	Beijing (26,8 %) EAI (23,2 %) Delhi/CAS (16,1%)	Las cepas de Beijing fueron significativamente predominantes (36,8 %; p = 0,0135) entre los aislamientos RR en comparación con otras cepas, mientras que EAI fue el linaje predominante (38,8 %) entre los aislamientos RS
13	Molecular characterization and drug susceptibility profile of Mycobacterium tuberculosis isolates from Northeast Bangladesh. Uddin et al. (49) 2018	Infection, Genetics and Evolution	Q1	Estudio transversal	Bangladesh	244 pacientes	N/A	INH RIF	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 244 aislamientos	EAI (27,04 %) Beijing (7,38 %) T1 (6,15 %) CAS1-Delhi (5,33) LAM9 (3,28 %)	Todos los aislamientos fueron identificados como M. tuberculosis y entre ellos 167 cepas (68,44%) eran 'ancestrales' y las 77 restantes (31,56%) eran de tipo 'moderno'.

14	A review of published spoligotype data indicates the diversity of Mycobacterium tuberculosis from India is under-represented in global databases. Poonawala et al. (23) 2020	Infection, Genetics and Evolution	Q1	Revisión bibliográfica	India	32 estudios	N/A	INH RIF	Espoligotipado 8406 aislamientos	L 1 (Indoocénico) EAI 87%  L 3 (África/Oriental/India) SIT1 94%	En todo el mundo, la mayoría de los casos de TB se deben al linaje 2 y al L 4
15	Genetic diversity and primary drug resistance transmission in Mycobacterium tuberculosis in southern Mexico. Ordaz et al. (40) 2021	Infection, Genetics and Evolution	Q1	Estudio transversal	México	755 pacientes Edad mediana 45 años Masculino 59%	Antecedentes de tratamiento previo (9%)	STR 1.6% INH 10% RIF 0.8%	Tipificación MIRU-VNTR 755 aislamientos	L 4 (Euroamericano) 96%  H (55,5%) LAM (21,6%) Camerún (6,5%) Uganda I (3,7%) Ghana (3%) S (2,4 %) X (2 %) TUR (2 %)	En este estudio, el L predominante fue el L 4 (euroamericano), que representa más del 96 % de los aislamientos, y en su mayoría incluye los subLs Haarlem y LAM (77 %)
16	Insight into genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Kandy, Sri Lanka reveals predominance of the Euro-American lineage. Mendis et al. (22) 2019	International Journal of Infectious Diseases	Q1	Estudio transversal	Sri Lanka	55 pacientes Edades entre 21 y 80 años Masculino 76.4%	N/A	RIF	Espoligotipado LSP Tipificación MIRU-VNTR 85 aislamientos	L 4 (euroamericano, 45,9 %) L 1 (indoocénico, 29,4 %) L 2 (asia oriental, 23,5 %) L 3 (áfrica oriental/India, 1,2%)	La expansión clonal del L 4/SIT3234 evolucionado localmente y la detección de aislamientos de Beijing preresistentes a múltiples fármacos de nuevos pacientes con tuberculosis es alarmante y requerirá un seguimiento continuo.
17	Five-year microevolution of a multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strain within a patient with	BMC Infectious Diseases	Q2	Caso clínico	Buenos Aires - Argentina	1 paciente Edad 40 años Femenino	Antecedentes de tratamiento previo	STR INH RIF	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 8 aislamientos	L 4 (Euroamericano)  SIT450, un clado ambiguo entre X1 y T5	Los resultados del spoligotyping mostraron que todas las muestras pertenecían a SIT450, un clado ambiguo entre X1 y T5. Estos subLs

	inadequate compliance to treatment. Fernández et al. (34) 2021										pertenecen al 4 L euroamericano, que es el predominante en América Latina
18	Genotypic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Buenos Aires, Argentina. Monteserin et al. (24) 2018	Infection, Genetics and Evolution	Q1	Estudio transversal	Buenos Aires - Argentina	816 pacientes	N/A	INH RIF	Espoligotipado 816 aislamientos	T 35,9 % LAM 33,2% Haarlem 19,5 % S 3,2 % X 1,5 % Ural 0,7 % BOV 0,2 % Pekín 0,2 % Camerún 0,2 %	Las familias Haarlem y LAM, surgen de SIT53/T1, el núcleo del L euroamericano, además de dos ramas menores para las familias S y X
19	Genotypic diversity of Mycobacterium tuberculosis isolates and its association with drug-resistance status in Xinjiang, China. et al. (44) 2021	Tuberculosis	Q2	Estudio descriptivo retrospectivo	Xinjiang - China	986 pacientes Masculino 53.14%	N/A	INH 26.06% STR 16.46% RIF 12.68%	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 986 aislamientos	L 2: Beijing 71.12% ST1 66.46%  L 4: T 10.24% SIT53 2.64%	Los patrones más dominantes pertenecieron al L Beijing, que representó el 71,19% (n = 702) del total de aislamientos.
20	Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Blantyre, Malawi. Ndhlovu et al. (52) 2019	Heliyon	Q1	Estudio de cohorte prospectivo	Malawi - África	133 pacientes	N/A	INH RIF	LSP 133 aislamientos	L 4 (euroamericano) 72% L 1 (indooceánico) 16% L 2 (beijing) 9% L 3 (áfrica oriental/India) 3%	El L euroamericano (L 4) es el más predominante de los Ls Mtb en Europa y América, pero tiene sub-Ls específicos que dominan en África
21	Genetic Diversity of Mycobacterium tuberculosis Isolates in the Metropolitan Area of Rome. Cannas et al. (47) 2018	Chemotherapy	Q2	Estudio retrospectivo	Roma - Italia	232 pacientes Edad media 38.9 años Masculino 54.7%	N/A	INH RIF	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 232 aislamientos	L 4 (euroamericano) 83,6 % H 39.7%  L 1 (Indo-Oceánico) 8,2 % - EAI  L 3 (Este-Africano-Indio) 3,4% - CAS  L 2 (Asia Oriental) 2,6% - Beijing	Las cepas genotipadas en este estudio pertenecía al L filogeográfico euroamericano (81,9%).
22	Genotypes of Mycobacterium tuberculosis isolates	PLoS ONE	Q1	Estudio de cohorte prospectivo	Shaanxi - China	289 pacientes Masculino 71.48%	Antecedentes de tratamiento previo (66.3)	SM 8,52% INH 21,40% RIF 16,46% EMB 6,17%	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR	Beijing 81,54 % ST1	Descubrimos que las cepas de la familia Beijing eran la familia más

	circulating in Shaanxi Province, China. Li et al. (36) 2020								298 aislamientos		destacada (81,54 %, 243/298). Otras cepas familiares incluyeron la familia T (9,06 %, 27/298), la familia U (0,67 %, 2/298), la familia LAM9 (0,34 %, 1/298) y la familia Manu (0,34 %, 1/298).
23	Population structure and genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Ecuador. Garzón et al. (51) 2020	Scientific Reports	Q1	Estudio retrospectivo	Ecuador	373 pacientes	N/A	STR INH RIF EMB	Tipificación MIRU-VNTR 373 aislamientos	L 4 98.3% LAM (45,7 %) H (31,8 %) S (13,1 %), X (4,6 %) Ghana (0,6 %) NUEVO (0,3 %)	Nuestro análisis mostró que el L 4 es el más prevalente en Ecuador (n = 367 o 98,4%), y solo 6 de 373 cepas pertenecían al L 2-subL Beijing (n = 4,1,1%) y al L 3-subL Delhi (n = 2/0,6%)..
24	Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis circulating in the jurisdiction V from Jalapa, Veracruz, Mexico. Lefort et al. (41) 2021	Revista Chilena de Infectología	Q4	Estudio transversal	México	74 pacientes Edad media 41 (± 16) años Femenino 57%	Antecedentes de tratamiento previo (11%)	INH 27% RIF 27% STR 9% EMB 12%	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 74 aislamientos	L 4: (EuroAmericano) 98.6% H (40%) T (22%) LAM (16%) X (13%) U (7%)	El L 4 (EuroAmericano) fue el predominante debido a que se presentó en 73 de los 74 aislados analizados (99%).
25	Genetic diversity of drug and multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis circulating in Veracruz, Mexico. Munro et al. (42) 2018	PLoS ONE	Q1	Estudio transversal	México	410 pacientes Edad media 44 ± 16,7 años Masculino 71%	Un total de 91 (81%) personas fueron diagnosticadas con TB por primera vez, mientras que 21 (15%) habían recibido tratamiento previo.	INH 71% RIF 35%	Espoligotipado y tipificación MIRU-VNTR 410 aislamientos	T1 (24 %) T1, T3 y T1-RUS LAM (16 %) (LAM1, LAM3, LAM4 y LAM9) H (15 %) (H1, H2 y H3)	Los resultados mostraron que el 69 % de los aislamientos se ubicaron dentro del L global "Euro-American" 4, que incluye los Ls T, LAM y H
26	Genetic Diversity of Mycobacterium tuberculosis Isolates From an Amerindian	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Q1	Estudio de cohorte prospectivo	México	73 pacientes Masculino 58.9%	N/A	STR INH RIF EMB	Espoligotipado 73 aislamientos	T T1 (SIT53 19.3%) LAM SIT42	Según nuestros resultados, los aislamientos de Chiapas 4.3.3 parecen provenir de África vía Brasil.

	Population in Chiapas, México. Molina et al. (48) 2022										Parece que desde este país este L de TB se extendió al resto de América Latina donde es abundante, incluso al sur de México.
27	Genetic Diversity and Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Roraima State, Brazil. Tataru et al. (35) 2019	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Q1	Estudio de cohorte prospectivo	Brasil	80 pacientes Edad media 40.1 ± 16.559 Masculino 62,5 %	Antecedentes de tratamiento previo	STR INH	IS 6110-RFLP Espoligotipado Tipificación MIRU-VNTR 80 aislamientos	LAM (62,5%) H (16,25%) T (10%)	mostró 40 patrones Se distintos con una alta prevalencia de latinoamericano y mediterráneo (LAM), Haarlem (H) y los clados T "mal definidos"
28	Genetic diversity and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Yunnan, China. Li et al. (50) 2019	Journal of Clinical Laboratory Analysis	Q2	Estudio transversal	China	430 pacientes	N/A	STR INH RIF EMB	Tipificación MIRU-VNTR 430 aislamientos	Beijing 70.47% T 5,81 % LAM 3,26 % MANU2 0,7 % CAS 0,23 % NUEVO-1 8,37 %	La familia Beijing fue el linaje más predominante en las cepas MTB de Yunnan (303/430 = 70,47%). Otros linajes incluyeron T (25/430 = 5,81 %), LAM (14/430 = 3,26 %), MANU2 (3/430 = 0,7 %), CAS (1/430 = 0,23 %), NUEVO-1 (36/430 = 8,37 %) y clados desconocidos (48/430 = 11,16 %)
29	Phylogenomic analysis and Mycobacterium tuberculosis antibiotic resistance prediction by whole-genome sequencing from clinical isolates of Caldas, Colombia. Sánchez et al. (38) 2021	PLoS ONE	Q1	Estudio de cohorte prospectivo	Colombia	6 pacientes Edad mediana 32 años Masculino	Antecedentes de tratamiento previo	STR INH RIF EMB	Espoligotipado 6 aislamientos	L 4 (euroamericano) LAM H	La mitad de los casos analizados correspondían al subL LAM, el más frecuente y globalmente extendido de los linajes euroamericanos.
30	Genetic diversity of drug-resistant Mycobacterium	BMC Infectious Diseases	Q2	Estudio retrospectivo	Irán	22 pacientes Edad media 39 años	N/A	INH 10% RIF 28% EMB 14%	Tipificación MIRU-VNTR	L 3 (África/Oriental/India) 34.5%	El sublinaje más común identificado en el presente

	tuberculosis clinical isolates from Khuzestan province, Iran. Bakhtiyariniya et al. (45) 2022					Masculino 90.9%			29 aislamientos	East-African-Indian (L3) (EAI)	estudio fue Delhi/CAS, al que pertenecía el 34,5% de los aislados. El sublinaje CAS de MTB del L3 domina el hemisferio oriental, pero su mayor prevalencia se informa en el sur y oeste de Asia y en algunos países de África oriental.
31	Molecular typing of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from Turkey. Karagoz et al. (37) 2020	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Q2	Estudio retrospectivo	Turquía	200 pacientes Edades entre 20 y 50 años 70% Masculino 53%	Antecedentes de tratamiento previo (75%)	INH RIF	Espoligotipado Tipificación MIRU-VNTR 200 aislamientos	T (43,0 %) LAM (26,0 %) H (8,0 %) Beijing, X y S (ambos 6,0 %) U (5,0 %)	La espoligofamilia más destacada fue la familia T (43,0 % de las cepas), seguida de LAM (26,0 %), H (8,0 %), X y S (ambos 6,0 %) y U (5,0 %). Asimismo, 12 cepas (6,0%) pertenecían al perfil de Beijing.
32	Genetic diversity and distribution dynamics of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Nepal. Maharjan et al. (46) 2018	Scientific Reports	Q1	Estudio de cohorte prospectivo	Nepal	498 pacientes Edades entre 0-23 años 25.9% Masculino 71.2%	N/A	INH RIF	498 aislamientos	L 2 48.4% Beijing L 3 30.7% CAS / Delhi L 4 14.5% euroamericano	Se descubrió que el genotipo de Beijing tenía un papel importante en la transmisión de MDR-TB en Nepal y estaba significativamente asociado con la región oriental

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Jessica Patricia Sanango Ortiz** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302654108**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**VARIABILIDAD GENÉTICA EN AISLAMIENTOS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTES**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **09 de enero de 2023**

F: .....  .....

**Jessica Patricia Sanango Ortiz**  
C.I. **0302654108**