

Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: Una revisión

Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A review

Cárdenas R. Huamanquilla E. Rojas C. Rivera J. Cueva M. Ayala J

1. Raúl Cárdenas Terán
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9629-5987>
2. Edgar Huamanquilla Huamán
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4696-8741>
3. Christian Rojas Arias
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4575-9892>
4. Jeyner Rivera Sota
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9059-8189>
5. Marco Cueva Cardaña
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-2320>
6. Joe Ayala Huillca
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0537-8363>
7. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco
Av. de La Cultura 773, Cusco 08000

Contribuciones de los autores: Todos los autores realizaron el análisis y elaboración del artículo de revisión, asimismo, todos los autores participaron en la revisión y aprobación del manuscrito final.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: Los autores declaramos no tener conflicto de interés, no haber recibido pago alguno de ninguna institución, tampoco tengo ningún plan de patente, ni otras relaciones o actividades que puedan afectar la objetividad del manuscrito; según lo señalado en la declaración jurada y el formulario de conflictos de interés (CIO)

Correspondencia:

Nombre y Apellidos: Raúl Cárdenas Terán

Dirección: Urb. Manuel Prado A-1

Teléfono: (+51) 916175431

Email: 134148@unsaac.edu.pe

RESUMEN

La Tuberculosis, se encuentran entre las principales enfermedades infecciosas mortales sobre todo en realidades de ingresos bajos. El organismo patógeno *Mycobacterium tuberculosis* causante de la Tuberculosis ha llevado a la resistencia, dando lugar a la “tuberculosis multirresistente a los medicamentos” y la “tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos”, finalmente causa una TB totalmente resistente a los medicamentos, que estaríamos frente a un cuadro inmanejable, es así que las tasas de fracaso de todos los esquemas de tratamiento son muy altas, lo que constituye no solo un problema si no una amenaza de salud pública a nivel mundial.

En la presente revisión nos basaremos sobre todo en los mecanismos moleculares detrás de la resistencia a los fármacos, también abordaremos la genética y sus mutaciones detrás de la resistencia a los fármacos y por último nos enfocaremos en la fisiopatología de la enfermedad, todo con una visión hacia el desarrollo de la TB multirresistente, extremadamente resistente a los medicamentos y totalmente resistente a los medicamentos, para una mejor comprensión y sobre todo una terapia eficaz antituberculosa.

ABSTRACT

Tuberculosis, are among the main deadly infectious diseases, especially in low-income realities. The pathogenic organism *Mycobacterium tuberculosis* that causes Tuberculosis has led to resistance, giving rise to “multidrug-resistant tuberculosis” and “extremely drug-resistant tuberculosis”, ultimately causing fully drug-resistant TB, that we would be facing an unmanageable situation, so the failure rates of all treatment schemes are very high, which constitutes not only a problem but also a threat to public health worldwide.

In this review we will focus mainly on the molecular mechanisms behind drug resistance, we will also address the genetics and its mutations behind drug resistance and finally we will focus on the pathophysiology of the disease, all with a towards the development of multidrug-resistant, extremely drug-resistant and

fully drug-resistant TB, for better understanding and above all effective anti-TB therapy.

Key Words : Resistance, Mycobacterium Tuberculosis, Drug Resistance (TB-MDR, TB-XDR, TB-TDR)

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis mejor conocida por las siglas (TB) es una enfermedad infecciosa de tipo bacteriana considerada uno de los principales problemas de salud pública a nivel nacional (Perú) y mundial, con tendencia a ser creciente en algunos países en vías de desarrollo, donde las condición socio económicas y sanitarias son precarias y a pesar de que las Naciones Unidas en sus objetivos del Milenio (ODM) habían planteado disminuir su incidencia para el año 2015.^{1, 2}

Esta infección es causada por una bacteria en particular llamada (*Mycobacterium tuberculosis*) esta es la responsable de la mayoría de los casos de TB en el mundo, sobre todo en países en vías de desarrollo, de esto destaca la forma pulmonar que es la más prevalente de lejos.³

Entre todas las enfermedades infecciosas existentes en la historia de la humanidad, la tuberculosis reporta la tasa de mortalidad más alta a nivel mundial superando incluso a la enfermedad del (SIDA). El genoma de *Mycobacterium* es susceptible a mutaciones y cambios estructurales estos pueden evadir fármacos en especial los de 1 ° línea comúnmente utilizada para individuos que están recibiendo el tratamiento por primera vez.⁴

La aparición y disipación de la cepa resistente de *Mycobacterium tuberculosis* depende en gran medida de dos condiciones, factores ambientales que se modificaron en las últimas décadas y abandono del tratamiento por parte del paciente esto llevo a que la carga genética de la bacteria conlleve a mutaciones. Las resistencias genéticas y fenotípicas son los dos tipos más frecuentes de mutaciones. La mutación de genes cromosómicos del *Mycobacterium* conduce a modificaciones estructurales en las bacterias a nivel genético, esta desarrolla resistencia a los medicamentos sobre todo a los fármacos de 1° y 2° línea.⁴

Resistencia a los medicamentos de primera Linea

Rifampicina

La rifampicina actúa uniéndose a la ARN polimerasa en su subunidad β , inhibiendo así el alargamiento adicional de la cadena de ARN e interviniendo en su proceso de transcripción y luego matando al organismo ⁽⁵⁾

Isoniazida

La resistencia a la isoniazida está relacionada con mutaciones en los genes katG, AhpC e inhA. Mycobacterium contiene una proteína similar a la histona conocida como proteína de unión al ADN 1 que puede regular a la baja la transcripción de KatG y tolerar la isoniazida utilizada. La mutación en el gen inhA evita que las enzimas activen la isoniazida y la disminución de la unión de inhA al NADH, lo que da como resultado la sobreexpresión del gen inhA y mutaciones en sus sitios activos. ⁽⁶⁾

Etambutol

Los fármacos etambutol inhiben la arabinosiltransferasa e interrumpen la biosíntesis de arabinogalactama en la pared celular. La resistencia al Etambutol es causada por la mutación del gen emb al alterar su proteína o al sobre expresarse, superando el nivel de actividad antimicrobiana del etambutol, lo que resulta en la pérdida de su eficacia. ⁽⁶⁾

Pirazinamida

La pirazinamida se convierte en ácido pirazinoico con la ayuda de las enzimas Nicotinamidasa/pirazinamidasa. El gen pncA codifica la pirazinamidasa y funciona mediante la conversión de la nicotinamida en su forma activa de ácido nicotínico para su reprocesamiento en NAD. El mecanismo por el cual se desarrolla la resistencia a la pirazinamida se debe a la mutación en el gen pncA y los cambios generalmente ocurren en los 561 pb y 82 pb del promotor putativo.

⁽⁷⁾

Estreptomicina

La estreptomina es un aminoglucósido activo contra los bacilos en crecimiento. Este fármaco actúa como agente inhibidor de la biosíntesis de proteínas e interviene en el inicio de la traducción y capacidad de corrección ribosomal. La estructura del rRNA 16S es estabilizada por la proteína ribosomal S12, sin embargo, la mutación de bases en el gen rpsL provoca resistencia a la estreptomina resultando en la desestabilización del rRNA 16S. (7)

No susceptible a los medicamentos de primera línea y multirresistentes (MDR-TB)

Las cepas de Mycobacterium que no responden a los medicamentos de primera línea, como la isoniazida y la rifampicina, se conocen como tuberculosis multirresistente (MDR-TB). La epidemia de tuberculosis multirresistente ha tenido un impacto significativo en el tratamiento de la tuberculosis, siendo la transmisión más difícil de controlar. El mecanismo principal de la TB-MDR es la adquisición de mutaciones en genes diana específicos de fármacos específicos. La TB-MDR es más probable que ocurra con medicamentos menos potentes (isoniazida, kanamicina, estreptomina, etambutol y ácido aminosalicílico), mientras que para medicamentos más fuertes como la rifampicina, el riesgo es mayor. Las posibilidades de contraer tuberculosis multirresistente son muy bajas. Finalmente, Agentes como el ácido para-aminosalicílico, pirazinamida, etambutol, dosis altas de isoniazida, bedaquilina y delamanida (DLM). (8)

Medicamentos antituberculosos de segunda línea

Fluoroquinolona

Medicamentos con alta actividad bactericida contra bacilos en el crecimiento y la falta de crecimiento con efectos secundarios bajos también brindan vías para tratar la TB-MDR. La fluoroquinolona (FQ) funciona al interferir con la replicación y transcripción del ADN bacteriano al inhibir la topoisomerasa II (ADN girasa). Secuencia del anexo Las mutaciones en algunos lugares en el área decisiva del QRDR traen el desarrollo de la resistencia. Las mutaciones cromosómicas cromosómicas

del ADN girasa en los lugares 90 y 94 son responsables de la aparición de resistencia a la fluorocenolona. (8)

Kanamicina, capreomicina, amikacina, viomicina

Las mutaciones en el gen *rrs* que codifica el ARNr 16S conducen a una mayor resistencia a la kanamicina y la amikacina. Las mutaciones en las posiciones -10 y -35 en la región del promotor *cis* que codifica la aminoglucósido acetiltransferasa causan poca resistencia a la kanamicina. En varios estudios se ha observado resistencia cruzada a capriomicina y fomicina. La rRNA metiltransferasa codificada por el gen *tylA* es responsable de la metilación 2-O de la ribosa en el rRNA. (9)

Etionamida

La etionamida es un profármaco o antibiótico de tiomida utilizado en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Funciona con la ayuda de la enzima monooxigenasa, que lo activa. Inhibe la enzima ACP reductasa dependiente de NADH al interferir con la biosíntesis del ácido micólico que forma productos del complemento con NAD. (10)

Para-amino salicylic acid (PAS)

Este fármaco es un análogo del ácido aminobenzoico e interfiere con el proceso de síntesis de folato. La enzima dihidrofolato sintasa codificada por el gen *folC* activa el ácido paraaminosalicílico. La mutación sin sentido en este gen provoca resistencia al ácido paraaminosalicílico. El antimetabolito activado (PAS) interfiere con la actividad de la enzima codificada por *dfrA* y la mutación en este gen también induce resistencia a PAS (10,11)

Cicloserina

Este es un profármaco que es un análogo de la alanina y actúa al interferir con la biosíntesis de peptidoglicano en la pared celular de las *Mycobacterias*. También interviene en la transición de L-alanina a D-alanina mediante la inhibición de la enzima D-alanina racemasa. La razón principal de la aparición de resistencia a la cicloserina no se entendió completamente. Pero en *M. smegmatis*, la sobreexpresión de D-alanina racemosa codificada por el gen *alrA* provocó resistencia a la cicloserina en mutantes recombinantes. (12)

Macrolidos

El macrólido se utiliza para curar infecciones causadas por complejos de *Mycobacterium avium* y otras *Mycobacterias*. La resistencia a macrólidos es conferida por la baja permeabilidad a la pared celular. La actividad del fármaco está bloqueada por la expresión del gen *emr37*. (12)

Linezolid

fármaco se une a la subunidad ribosómica 50S e inhibe la síntesis temprana de proteínas. La resistencia a linezolid es inusual, pero se sabe que está causada por la cepa MDR 210. La mutación en el ARNr 23S también induce resistencia a la linezolid al interferir en los sitios de unión del fármaco. (13)

Clofazimina

Aunque la actividad de este fármaco no se conoce bien, los estudios han demostrado que la clofazimina actúa dirigiéndose a la membrana de las *Mycobacterias*. La mutación en el represor transcripcional Rv0678 induce la sobreexpresión de la bomba de proteína transportadora de eflujo que da como resultado resistencia a la clofazimina junto con resistencia cruzada a la bedaquilina. (12)

Resistencia a medicamentos de 1ra línea y 2da línea y aparición de tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (TB-XDR)

El centro para el Control y la Prevención de Enfermedades introdujo por primera vez el término TB extremadamente resistente a los medicamentos (TB-XDR)⁶

La (TB-XDR) se puede definir como la insensibilidad a las fluoroquinolonas (levofloxacin y el moxifloxacin), y cualquiera de los medicamentos inyectables de segunda línea amikacina, como también a la capreomicina, además de la resistencia a fármacos de primera línea (isoniazida y rifampicina). La (TB-XDR) se produce como consecuencia del mal manejo de los pacientes con Tuberculosis multirresistente (TB-MDR). 92 países notificaron a finales del año 2012 casos de TB-XDR. La TB-XDR contiene cepas demasiado resistentes que hacen que el tratamiento sea más complicado para una TB-MDR. Manejar la TB-XDR requiere mejores recursos y mayor apoyo económico. Participa en una mayor transmisión de la cepa resistente, especialmente en comunidades de bajos ingresos. El éxito del tratamiento puede lograrse en gran medida en la TB-XDR mediante el uso de probablemente 6 medicamentos en las primeras etapas, seguidos continuamente de 4 medicamentos⁶.

La resistencia total intratable a los medicamentos (TDR-TB)

La resistencia a los fármacos de primera línea (Isoniazida, rifampicina, etambutol) y de segunda línea (Etionamida, cicloserina, ofloxacin, amikacina, ciprofloxacina, capreomicina y kanamicina) de la cepa *Mycobacterium tuberculosis* se conocen como totalmente resistentes a los medicamentos(7)

Tienen una pared celular más gruesa que los aislamientos de TB-MDR, formación en gemación, simétrica y asimétrica. (13)

Actualmente no existe fármaco disponible para la cura de TB-TDR. Solo con un manejo exhaustivo de los pacientes con TB-MDR y TB-XDR es la opción en la actualidad.(14)

MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente estudio se basa en una revisión bibliográfica, así como una recopilación de información de artículos científicos, de fuentes digitales actualizadas sobre la fármaco-resistencia de Antituberculosos tanto de primera Línea como de segunda línea, y el fracaso de los mismos en un esquema estandarizado. (8,14)

RESULTADOS

La resistencia de los Antituberculosos se origina por diagnóstico tardío, por una falta de la oportuna y adecuada administración de fármacos efectivos, por una larga duración del tratamiento, por el incumplimiento de la medicación, por la evolución de cepas multi-resistentes, lo que nos plantea un desafío para todos los programas encargados del tratamiento y control de la alarmante resistencia frente a la TB, TB multirresistente, extremadamente resistente a los medicamentos y totalmente resistente a los medicamentos, basados en las directrices de la OMS.(9, 15)

CONCLUSIÓN

La tuberculosis sigue siendo una enfermedad mortal, a pesar de medidas adoptadas para su tratamiento. Aunque la tasa de éxito es baja para la TB-XDR y la TB-MDR, con el tratamiento adecuadamente, la recuperación aún es posible. En el caso de una epidemia mundial, la tuberculosis debe ser considerada una de las principales preocupaciones.

La resistencia a los antimicrobianos es actualmente uno de los problemas de salud más graves en el mundo, que abarca no solo la salud humana, sino también la sanidad animal y la agricultura. La Organización Mundial de la Salud está llevando a cabo una serie de acciones que tienen como objetivo combatir este grave problema, en colaboración con otras organizaciones e instituciones de salud, alimentación y agricultura, Estados y comunidades de todo el mundo, generar esfuerzos en la implementación de planes de contención de resistencias. Antimicrobiano.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Internet. 2016. Reporte global de tuberculosis. Citado 2016 Junio Disponible en: Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Organización Mundial de la Salud. Internet. 2017. Tuberculosis citado 2016 Junio Disponible en: Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.
3. Giraldo Gallego N. Valencia Acevedo D. Cardona Arias JN. Calidad de vida relacionada con la salud en tuberculosis Revisión sistemática y metanálisis. Escuela de Microbiología, Medellín Colombia. (ACIN). 2018; 22: 124-130
4. Jessy Lallungawi K. Durbba N. Supriyo C. Drug-Resistant Tuberculosis: a Review. ELSEVIER, Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 2021. 101574.
5. Palmero D. Lagrutta L. Inwentarz S. Vescovo M. Omar JA. González Montaner P J. Tratamiento de la tuberculosis drogo resistente en adultos y niños. Revisión narrativa. Scielo MEDICINA 2022; 82: 117-129
6. R.Singh RM. Actualizaciones recientes sobre la farmacorresistencia en Micobacterium Tuberculosis. Microbiologia aplicada. 2019 Setiembre.
7. Verónica J. Gómez-Tangarife AJGRJRR. Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium Tuberculosis. Salud Publica. 2018 4: 25-52
8. Pasipanodya JG. Gumbo T, Un nuevo escenario evolutivo y farmacocinético-farmacodinámico para la rápida aparición de resistencia a fármacos antituberculosos únicos y múltiples. Revisión Elsevier, Opinion actual en medicina 2011; 82: 457-463
9. Harding E, Informe mundial de la OMS sobre la eliminación de la tuberculosis. Revisión Lancet, Respiratory Medicine, 2020 8:19-43
10. Ghajavand, H., Kargarpour, KM, Khanipour, S., Pourazar, DS, Masoumi, M., Rahimi, JF, Fateh, A., Yaseri, M. Examinando el mecanismo de resistencia a los

medicamentos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente y ampliamente resistente a los medicamentos: mutaciones versus bombas de eflujo. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019 8: 70-92

11. Hameed, HMA, Islam, MM, Chhotaray, C., Wang, C., Liu, Y., Tan, Y., Li, X., Tan, S. Blancos moleculares mecanismos de resistencia a fármacos relacionados en cepas MDR-, XDRy TDR-*Mycobacterium tuberculosis*. *Front Cell Infect Microbiol* 2018 8: 114-130

12. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (15 de noviembre de 2017). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Recuperado 2019 26: 332-341

13. Liu, J., Shi, W., Zhang, S., Hao, X., Maslov, DA, Shur, KV, Bekker, OB, Danilenko, Las mutaciones en la bomba de salida Rv1258c (Tap) causan resistencia a pirazinamida, isoniazida y estreptomycin en *M. tuberculosis*. *Frente Microbiol* 2019 19: 10 - 216.

14. Maningi, NE, Daum, LT, Rodríguez, JD, Said, HM, Peters, RPH, Sekyere, JO, Fischer, GW, Chambers, JP et al. (2018) *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente y ampliamente resistente a los medicamentos en Sudáfrica. 56, e01214-17.

15. Matteelli A, Rendón A., Tiberi, S., Abri, S.-A., Voniatis, C., Cristina, A., Carvalho, C., Centis, R. et al. (2018) Eliminación de la tuberculosis: *Eur Respir* 2019 5: 29-54

