

Artículo Original

Régimen corto de tratamiento de tuberculosis farmacorresistente: hacia una menor pérdida del seguimiento de pacientes

Short drug-resistant tuberculosis treatment regimen: towards less loss to follow-up of patients

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.612.011>

Rubén Gonzalo Guerrero Caicedo^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0003-0011-8159>

Abdel Bermúdez del Sol¹

<https://orcid.org/0000-0002-0777-7635>

María Gabriela González Chico¹

<https://orcid.org/0000-0002-0777-7635>

Zaihrys Del Carmen Herrera Lazo

<https://orcid.org/0000-0001-9351-2563>

Recibido: 02/02/2021

Aceptado: 02/04/2021

RESUMEN

Los diversos fármacos para luchar contra el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis, han sido utilizados por varias décadas, resultando de manera colateral en la mutación de cepas resistentes a uno o más de esos medicamentos. La tuberculosis multirresistente, identificada como TB-MDR, es una forma de tuberculosis causada por bacterias que no responden a la isoniazida y la rifampicina, los fármacos de primera línea más eficaces. La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe dos esquemas de tratamiento con medicamentos de segunda línea para estos pacientes: el tradicional esquema alargado, y el más reciente esquema corto, que varían en duración y en los medicamentos administrados. Aquellos casos donde los pacientes que no finalizan su tratamiento se denominan Pérdida Del Seguimiento (PDS), aumentando los riesgos para el paciente y para la comunidad. En esta investigación se desarrolla un modelo predictivo, basándose en los datos del tratamiento de 3 grupos de pacientes con tuberculosis farmacorresistente en Ecuador entre los años 2010 y 2015, el cual permite concluir que la aplicación del régimen corto de tratamiento posibilita reducir a casi la mitad el número de pacientes que interrumpen su asistencia al programa, en comparación al régimen largo de 2 años, aunado a que factores como los desafíos psicológicos, las dificultades financieras o los efectos secundarios de los medicamentos pueden tener menor impacto en el paciente que es tratado en menor tiempo.

Palabras claves: *Mycobacterium tuberculosis*, Farmacorresistencia, Pérdida del seguimiento, Tratamiento, Esquema corto

ABSTRACT

Diverse drugs to fight the Mycobacterium tuberculosis complex, which causes tuberculosis, have been used for several decades, collaterally resulting in the mutation of strains resistant to one or more of these drugs. Multi-drug resistant tuberculosis, identified as MDR-TB, is a form of tuberculosis caused by bacteria that do not respond to isoniazid and rifampin, the most effective first-line drugs. The World Health Organization (WHO) describes two treatment schemes with second-line drugs for these patients: the traditional long scheme, and the more recent short scheme, which vary in duration and in the drugs administered. Those cases where patients who do not finish their treatment are called Loss Of Follow-up, increasing the risks for the patient and the community. In this research, a predictive model is developed, based on data from the treatment of 3 groups of patients with drug-resistant tuberculosis in Ecuador between 2010 and 2015, which allows to conclude that the application of the short treatment regimen makes it possible to reduce by almost half the number of patients who interrupt their attendance to the program, compared to the long regimen of 2 years, joined factors such as psychological challenges, financial difficulties or side effects of medications may have less impact on the patient who is treated in less time.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Drug resistance, Loss to follow-up, Treatment, Short scheme

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador.

*Autor de Correspondencia: ua.abdelbermudez@uniandes.edu.ec

Introducción

Los diversos fármacos para luchar contra el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis, han sido utilizados por varias décadas, resultando de manera colateral en la mutación de cepas resistentes a uno o más de esos medicamentos (Umar *et al.*, 2020). La farmacorresistencia se genera debido al uso inadecuado de los medicamentos antituberculosos, en condiciones como la interrupción prematura o abandono del tratamiento, prescripción incorrecta del personal sanitario o la manipulación incorrecta de los medicamentos.

Entre los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis están la isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida (Singh *et al.*, 2020). Aquellos pacientes de tuberculosis infectados por cepas de *Mycobacterium* resistentes a rifampicina son categorizados como TB-RR (Katende *et al.*, 2020). La tuberculosis multirresistente, identificada como TB-MDR, es una forma de tuberculosis causada por bacterias que no responden a la isoniazida y la rifampicina, y puede ser tratada con medicamentos de segunda línea (Chiappini *et al.* & Glasauer *et al.*,

2019). Ambos tipos de tuberculosis resistente son agrupados comúnmente como TB-MDR/RR, ya que en muchos casos los pacientes reciben el mismo régimen de tratamiento (OPS, 2013). En algunos casos se puede desarrollar una farmacorresistencia más severa, que recibe el nombre de Extensamente Resistente o TB-XDR, y es causada por bacterias que no responden a los fármacos de segunda línea (Wilson & Tsukayama, 2016; Zabaleta & Llerena, 2019).

El tratamiento de los pacientes con TB-MDR/RR se realiza de acuerdo a los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En su publicación de 2019, llamada “Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente”, se describen dos esquemas de tratamiento: el tradicional esquema alargado, y el más reciente esquema corto, que además de la duración, varían en los medicamentos administrados (OMS, 2019; OPS, 2020). El esquema alargado es descrito en la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de tuberculosis de 2016 del Ministerio de Salud Pública de Ecuador (MSP), siendo para ese momento el modelo usado para tratar pacientes con TB-MDR/RR. Este régimen consistía en la administración fármacos de segunda línea, incluidos inyectables como kanamicina o capreomicina; y medicamentos orales como fluoroquinolonas de última generación, levofloxacina, etionamida, cicloserina y/o ácido paraaminosalicílico, distribuidos en dos fases: la primera requería la hospitalización del paciente, a quien se le administraba un inyectable de segunda línea por al menos 4 meses junto a 156 dosis de fármacos orales, con una duración de 6 a 8 meses. La segunda fase se realizaba de forma ambulatoria en un período de 12 a 16 meses, suministrando al paciente fármacos orales hasta cumplir los criterios de curación. A diferencia, el esquema corto establece un tratamiento con duración de 9 a 12 meses.

Ya en 2010, van Deun *et al.*, definían como posible acortar los esquemas de tratamiento existentes para tuberculosis multirresistente, al modificar el esquema de medicación. Los resultados favorables de este modelo denominado en aquel entonces “régimen de 9 meses en Bangladesh” fueron corroborados por Aung *et al.*, (2014), al obtener una efectividad final de los resultados bacteriológicos en 84% de los 515 pacientes estudiados. Otros estudios (Piubello *et al.*, 2014 y Kuaban *et al.*, 2015) mostraron conclusiones similares, despertando el interés de la comunidad científica. En 2016, la OMS incluye el régimen de tratamiento corto como esquema oficial, y al año siguiente el MSP de Ecuador (2017) lo acoge en su manual de procedimientos. Posteriormente, se detalla en la segunda edición de Guía de Práctica Clínica del tratamiento de tuberculosis (MSP, 2018a), describiendo su aplicación en dos fases, que son la intensiva y la de continuación. La fase intensiva consiste en la administración diaria de Kanamicina – Moxifloxacina en altas dosis, Etionamida – Isoniacida en altas dosis – Clofazimina – Pirazinamida – Etambutol por al menos por cuatro meses, prorrogables a seis cuando la baciloscopia resulta positiva al final del cuarto mes. Luego, en la fase de continuación se les proporciona diariamente Moxifloxacina – Clofazimina – Etambutol – Pirazinamida, por cinco meses. Recientemente, un estudio de fase 3 que se dio a conocer en la comunidad científica con el nombre de STREAM comparó pacientes tratados con regímenes largo y corto, respectivamente. el régimen acortado de cuatro a seis meses de levofloxacina, kanamicina, clofazimina, protionamida (o etionamida) mas dosis altas de isoniacida, etambutol y pirazinamida; seguido de 5 meses de levofloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida; logró una cura de 78,8% en pacientes con TB-MDR, y no demostró ser inferior al esquema largo de 2 años (Nunn *et al.*, 2019). Según la OMS (2020a), casi un centenar de países a finales de 2019 habían comenzado a utilizar tratamientos más cortos contra la tuberculosis multirresistente.

En el año 2019, se notificaron 186.883 casos de TB-MDR/RR en el mundo, de los cuales 317 correspondieron a Ecuador (OMS, 2021a). Sin embargo, la OMS (2020a) estima que sólo la mitad de los pacientes a nivel global reciben actualmente un tratamiento eficaz. Este comportamiento es visible en la Cohorte del tratamiento TB-MDR/RR, donde cada país notifica anualmente los resultados, clasificándolos en 5 grupos: Éxito, cuando los pacientes muestran resultados bacteriológicos favorables meses después de finalizar el régimen de medicamentos; Fracaso, cuando se completa el programa pero el análisis bacteriológico posterior es desfavorable; Fallecido, que incluye a pacientes diagnosticados que murieron durante el tratamiento o antes de iniciarlo; No evaluado, aquellos casos donde no se logró establecer el éxito o fracaso; y Pérdida Del Seguimiento (PDS), que ocurre cuando el paciente no asiste al tratamiento en un período de 30 días. De acuerdo Tatés-Ortega *et al.*, (2019) un alto porcentaje de egresos clasificados en este último grupo representa un mayor riesgo para la transmisión aerógena de la tuberculosis en la comunidad, aunada a la ampliación de resistencia y mayor morbimortalidad. Las últimas cohortes de tratamiento de tuberculosis farmacorresistente notificadas a la OMS revelan una proporción mundial de PDS de 15,5% en 2017, y de 14,9% durante el 2016. En Ecuador, la cifra en 2016 alcanzó 34,19% (Figura 1).

Materiales y Métodos

Esta investigación, de tipo descriptiva, retrospectiva, intencional y no probabilística propone evaluar los factores asociados con la Pérdida del Seguimiento (PDS) en pacientes de tuberculosis farmacorresistente, en relación a la duración de los dos tipos de tratamiento vigentes en la última década. Para ello se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Google Académico, Elsevier, Latindex y Lilacs. El análisis de los resultados bibliométricos permitió hallar variables cualitativas y cuantitativas, las cuales se tabularon en hojas de cálculo.

Estas variables se obtuvieron dos publicaciones arbitradas, las cuales fueron puestas a consideración de un panel de 8 expertos, para validar las condiciones metodológicas, demográficas y temporales que permitieran su análisis conjunto. Una vez aprobados, los grupos estudiados se clasificaron en tres poblaciones y muestras de la siguiente manera: las 3 poblaciones estuvieron conformadas por pacientes de tuberculosis farmacorresistente (TB MDR/RR) en tratamiento de 24 meses con fármacos de segunda línea, distribuidos en diversas provincias ecuatorianas. Las 3 muestras respectivas corresponden a los pacientes que interrumpieron su tratamiento por al menos 30 días, pasando a estar catalogados como PDS. La población A constó de 86 pacientes que comenzaron tratamiento entre enero y agosto de 2010. Entre ellos, 23 resultaron en PDS, constituyendo la muestra A. En el caso de la población B, estuvo formada por 105 pacientes cuyo tratamiento inició entre agosto de 2011 y enero de 2012; y la muestra B se constituyó de 10 PDS. La tercera y última población, población C, se conformó por 270 pacientes tratados entre 2014 y 2015, con una muestra C de 107 casos de PDS.

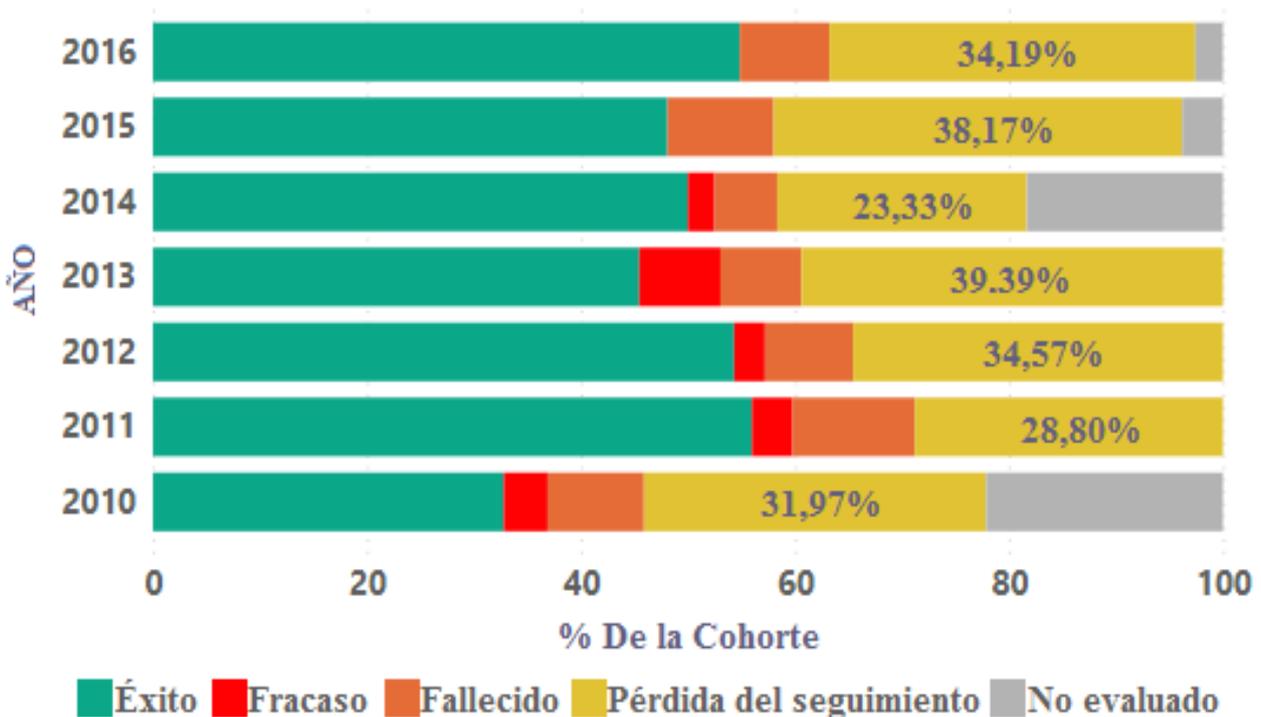


Figura 1. Clasificación de egresos del tratamiento de TB-MDR/RR en Ecuador, 2010 – 2016

Fuente: OMS, (2021a)

En los tres grupos, los valores cuantitativos se obtuvieron de la superposición de los reportes mensuales de cada paciente, considerando como variable la permanencia en el tratamiento. La suma aritmética de los casos de Pérdida del seguimiento en cada mes permitió obtener el porcentaje acumulado en relación a la población inicial. En concordancia a la clasificación de las cohortes determinadas por la OMS (Éxito, fracaso, fallecido, pérdida del seguimiento, no evaluado), los fallecimientos no formaron parte del resultado. En las muestras A y B, el alcance temporal fue de doce meses para cada paciente estudiado, generando un total de 13 datos por registro, al tener en cuenta el día de inicio de tratamiento como mes 0. A diferencia, la muestra C se evaluó en el período de 24 meses, es decir en la totalidad del tratamiento. Se incluyeron el día de inicio y de chequeo final como meses 0 y 25, respectivamente, obteniendo 26 valores. Para el modelo predictivo se incluyeron todos los datos de las muestras A y B pero sólo los meses 0 al 13 de la muestra C con el fin de dar el mismo tamaño a la muestra, calculando una serie unificada sobre la cual se calculó la regresión lineal.

Adicionalmente, para el análisis de los valores cualitativos, se documentaron los factores relacionados con la PDS en pacientes de tuberculosis farmacorresistente, teniendo en cuenta las dos fases del régimen largo (hospitalaria y ambulatoria), además del seguimiento de pacientes ya egresados del tratamiento.

Resultados

La figura 2 muestra los porcentajes acumulados de casos de tratamiento de TB MDR/RR catalogados como PDS, en relación al mes donde fue interrumpido. Las poblaciones A, B y C mostraron proporciones de PDS al mes doce de 26,7%, 9,5% y 27,05 respectivamente.

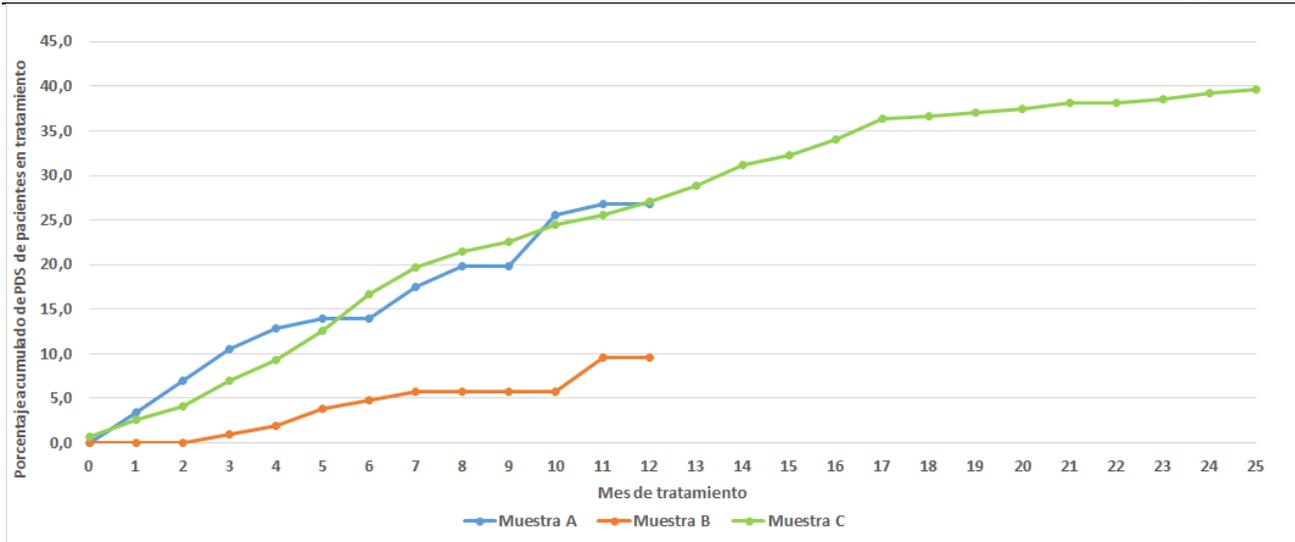


Figura 2. Porcentaje mensual acumulado de PDS de pacientes de las muestras A, B y C

Las poblaciones A y C mostraron un comportamiento similar en la proporción de PDS en el transcurso del primer año tratamiento. En el primer caso, se tuvo una media mensual de 2,05% (DEst 1,84%) PDS llegando a un total de 26,7% en el mes doce; mientras que en la población C se presentó en promedio un 2,08% (DEst 0,99%), con un acumulado de 27,05% a los doce meses. A diferencia, al llegar a ese mes, sólo el 9,5% de los pacientes de la población B fueron reportados como PDS. En este grupo también se evidenció una adherencia total al programa en el primer bimestre, mientras que los casos de PDS ocurrieron en el transcurso del tercer al séptimo mes, y posteriormente en el undécimo. El promedio porcentual de PDS fue de 0,73 (DEst 1,11) cada mes.

En el particular de la población C, la permanencia en el tratamiento fue evaluada en el transcurso de dos años, permitiendo observar el cambio tendencia desde el décimo octavo mes. De cada 10 casos de pérdida de seguimiento, 9 ocurrieron en entre el inicio y el mes 17, y sólo uno en el período final.

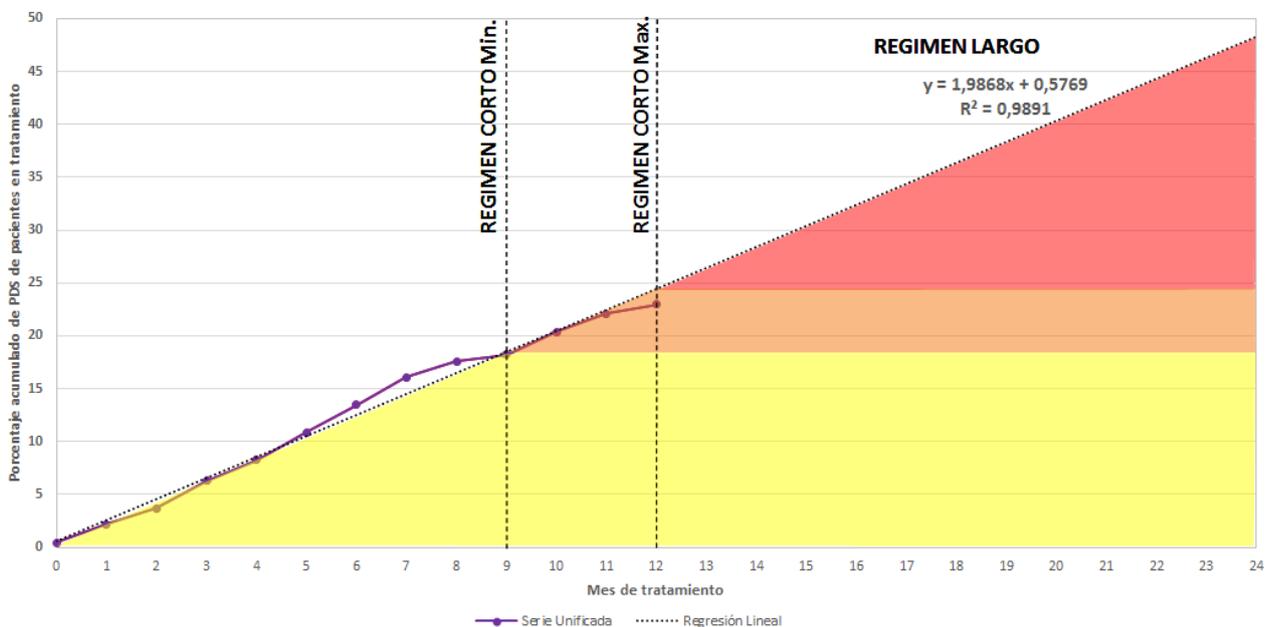


Figura 3. Porcentaje mensual acumulado de PDS de pacientes de la serie unificada, línea de tendencia y zonas de pérdida de pacientes

En la figura 3 se observa (en color morado) la curva de los porcentajes mensuales acumulados de PDS de nuestra serie unificada. Al aplicar la regresión lineal de esta serie, se generó la ecuación donde representa el número de mes y la el porcentaje acumulado estimado. De esta manera, se creó el modelo predictivo de porcentaje acumulado en función del tiempo, con coeficiente de determinación . La gráfica de la ecuación obtenida de la regresión lineal es presentada en la figura 3 (Pendiente punteada), debajo de la cual se aprecian tres zonas identificadas con diferentes

colores. La amarilla representa la proporción de casos con PDS desde el inicio de tratamiento hasta el mes 9, meta mínima temporal para el régimen de tratamiento corto. Para este mes, se ha perdido el seguimiento al 18,46% de los pacientes de acuerdo al modelo. La zona intermedia, de color naranja, representa los PDS porcentuales en los 3 meses opcionales del régimen corto. En los meses décimo, decimoprimer y decimosegundo, se acumulan pérdidas en el seguimiento de 20,44; 22,43 y 24,42 puntos porcentuales, respectivamente. Finalmente, La zona roja, ubicada en la parte superior, corresponde a las PDS que se dan sólo en regímenes de tratamiento largo, puesto que comprende el segundo año. Para el mes 18, el 36,34% de los pacientes derivan en PDS, mientras que en el 24, esta cifra asciende a 48,26%.

Lo anterior nos permite estimar que la aplicación del régimen corto de tratamiento posibilita reducir a casi la mitad el número de pacientes que interrumpen su asistencia al programa, en comparación al régimen largo de 24 meses.

Factores relacionados con la PDS

Sripad *et al.* (2014), mostraron la percepción de pacientes de las poblaciones A y B tratados bajo el esquema largo, en relación a qué factores dificultan la adherencia al programa de tratamiento (Tabla 1). Los pacientes que se encontraban en la primera fase, fueron entrevistados en su entorno de hospitalización. Las dificultades psicológicas como la ausencia familiar o la incertidumbre, entre otras, fueron identificadas como el primer factor relacionado con la no adherencia al tratamiento con 27,5%. Le siguen con proporciones muy cercanas (25%), la falta de prioridad y las dificultades financieras. En los pacientes de segunda fase entrevistados se hace notorio que la dificultad del tratamiento (por ejemplo, los efectos secundarios) es la primera razón percibida para la no permanencia en el esquema, con 43,4% de las respuestas. En segundo lugar, el 20,7% percibe como factor determinante la falta de prioridad, que puede explicarse como la necesidad de realizar otras actividades distintas al tratamiento. Un pequeño grupo del 6% considera que, al no percibir la sintomatología, los pacientes pueden no ver la necesidad de continuar su tratamiento.

Tales-Ortega *et al.* (2019), por su parte, analizaron la documentación de los pacientes de la población C, correlacionando las condiciones del diagnóstico inicial con los casos clasificados como PDS en las cohortes de egreso. La tabla 1 muestra que se perdió el seguimiento en la totalidad de individuos con condiciones previas de alcoholismo o adicción a drogas, con un Hazard Ratio de 3,19 (1,29 - 7,86). Por otra parte, el 80% de los pacientes con antecedente de discontinuar un tratamiento previo ratificaron este comportamiento, con HR = 2,67 (1,42 - 5,04). Finalmente, se encontró una mayor proporción de PDS en los casos de TB-RR en comparación a TB-MDR, con HR de 1,5 (1,03 - 2,2).

Tabla 1. Factores relacionados con la PDS en pacientes de tuberculosis farmacorresistente en Ecuador

Pobla- ción	Método	Tipo de Resultado	Muestra	Factor	Proporción	P	HR (IC 95%)
A y B	Entrevista directa	Percepción	Pacientes hospitalizados (Primera Fase) n=40	Dificultades psicológicas	27,5%		
				Dificultades financieras	25%		
				Falta de prioridad	25%		
	Entrevista directa	Percepción	Pacientes en Atención ambulatoria (Segunda Fase) n=53	Dificultad del tratamiento	43,4%		
				Falta de prioridad	20,7%		
				Sentirse sano	6%		
C	Análisis documental	Correlación con PDS	Ficha de tratamiento (seguimiento posterior) n=107	Alcoholismo o adicción a drogas	5 de 5	0,01	3,19 (1,29 - 7,86)
				Antecedente de discontinuar un tratamiento previo	16 de 20	0,002	2,67 (1,42 - 5,04)
				Tipo de resistencia: TB-RR	53 de 105	0,036	1,5 (1,03 - 2,2)

Discusión y consideraciones finales

La actual investigación analizó el comportamiento de la PDS en pacientes tratados con el régimen largo en Ecuador, sin embargo, no fue viable la comparación con resultados del nuevo régimen corto, pues a partir del año 2018 la OMS modificó la forma en que las naciones notifican los datos de tuberculosis farmacorresistente (MSP, 2018b). Las últimas cohortes del país están disponibles hasta el 2016 (Figura 1), fecha en la cual no estaba implementado el régimen corto de tratamiento. Por ello, se hizo necesario realizar predicciones en base a los datos existentes.

El análisis de la adherencia al tratamiento en las poblaciones A, B y C mostró porcentajes de PDS en el primer año de 26,7%, 9,5% y 27,05 respectivamente, haciendo evidente una proporción de abandono tres veces menor de la muestra B al comparar con los otros dos grupos. Sripad *et al.*, (2014) explican este comportamiento por la implementación en Ecuador en el año 2011 de un programa de incentivo económico para aquellos pacientes que cumplieran su tratamiento, consistente en un pago mensual de 240\$, del cual fueron beneficiarios los pacientes de la población B. Los pacientes que se retiraban prematuramente de su esquema perdían adicionalmente su beneficio monetario. El mejor resultado de la cohorte final de este grupo ratifica el factor financiero descrito en la tabla 1. Al respecto, Rouzier *et al.*, (2010) describen que los pacientes con TB-MDR/RR pueden llegar a gastar montos 7 veces

mayores en comparación a la población con TB no resistente, llegando a valores que duplican o más el ingreso anual promedio de Ecuador, debido en gran parte a la extensa duración del esquema de tratamiento de 2 años que deriva en períodos largos de desempleo. Actualmente Ecuador no cuenta con un plan de incentivo económico como el de 2011, pero ha incluido en sus políticas diversas estrategias centradas en los pacientes para disminuir la PDS. Estas se describen por el MSP (2017), como el abordaje domiciliario en pacientes que no han buscado su diagnóstico y visitas programadas durante el tratamiento, registradas en la historia clínica y en la ficha de control de contactos.

Otro factor fuertemente asociado con las PDS en la tabla 1 es el alcoholismo y la adicción a drogas. Este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos por Bemba *et al.*, (2017) quienes mostraron una correlación OR de 3,80 (3,8 – 11,3) en este factor. Algunas condiciones adicionales relacionadas por estos autores con la no adherencia al tratamiento fueron, el alto número de medicamentos (OR = 7,64, 1,96-29,8) y el estigma (OR = 7,85; 1,87-33). Por su parte, Sánchez-Padilla *et al.*, (2014) identificaron que la tasa de efectos secundarios, la ausencia de conversión del cultivo durante la fase intensiva, la mala tolerancia al tratamiento, la percepción de que el tratamiento era ineficiente, la falta de información, la percepción incorrecta de estar curado, los factores de trabajo y los problemas de conducta fueron factores relacionados con el abandono del tratamiento.

Un avance adicional y más reciente que busca mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con TB-MDR/RR es planteado por la OMS (2020b, c), optimizando el esquema corto al sustituir los medicamentos inyectables de la primera fase con fármacos como la bedaquilina y la delamanida, haciendo que los tratamientos sean totalmente orales, y por consiguiente más fáciles de cumplir para los pacientes. Autores como Li *et al.*, (2019); Kempker *et al.*, (2020); Mackenzie *et al.*, (2020) & Mase *et al.*, (2020) mostraron resultados favorables del uso de ambos medicamentos, al ser más seguros, más efectivos y más fáciles de tomar.

Finalmente, de acuerdo a este estudio, la aplicación del régimen corto de tratamiento posibilita reducir a casi la mitad el número de pacientes que interrumpen su asistencia al programa, en comparación al régimen largo de 24 meses, aunado a que factores como los desafíos psicológicos, las dificultades financieras o los efectos secundarios de los medicamentos pueden tener menor impacto en el paciente que es tratado en menor tiempo. Esta conclusión es similar a la aportada por Sripad *et al.*, (2014) al aplicar modelos matemáticos, demostrando que al introducir regímenes de corta duración para tratar la tuberculosis farmacorresistente, el desarrollo de cepas resistentes se puede ralentizar en un 38,6% (35,9 - 41,3; IC 95%), reduciendo a su vez la incidencia de casos de TB-MDR en un 37,6% (34,9 - 40,3; IC 95%) entre las nuevas infecciones de TB durante el período de 30 años, en comparación con la línea de base utilizando el régimen de tratamiento largo. Reducir la PDS de los pacientes al aplicar un programa de menor duración deriva en la redistribución de las cohortes de resultado. Los pacientes que cumplen con la totalidad de su régimen tienen mayor oportunidad de presentar baciloscopia negativa, pasando a estar catalogados como Éxito en el tratamiento. Esto deriva en beneficios no sólo para el paciente, sino además en la comunidad, en la lucha contra la *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los medicamentos.

Conflictos de intereses

Ninguno para declarar.

Agradecimiento

A nuestra casa de estudio UNIANDES.

Referencias

- Aung K., Van Deun A., Declercq E., Sarker M., Das P., Hossain M., & Rieder H. (2014). Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 18(10):1180–1187. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0100>.
- Bemba E., Bopaka R., Ossibi-Ibara R., Toungou S., Ossale-Abacka B. & Okemba-Okombi F. (2017). Facteurs prédictifs associés au statut de perdu de vue au cours du traitement antituberculeux à Brazzaville [Predictive factors of lost to follow-up status during tuberculosis treatment in Brazzaville]. Revue de pneumologie Clinique. 73(2):81–89. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2016.11.001>.
- Chiappini E., Matucci T., Lisi C., Petrolini C., Venturini E., Tersigni C., de Martino M., & Galli L. (2019). Use of Second-line Medications and Treatment Outcomes in Children With Tuberculosis in a Single Center From 2007 to 2018. The Pediatric infectious disease journal- 38(10):1027–1034. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002410>.

- Glasauer S., Altmann D., Hauer B., Brodhun B., Haas W. & Perumal, N. (2019). First-line tuberculosis drug resistance patterns and associated risk factors in Germany, 2008-2017. *PloS one*. 14(6):e0217597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217597>.
- Katende B., Esterhuizen T.M., Dippenaar A., & Warren R.M. (2020). Rifampicin Resistant Tuberculosis in Lesotho: Diagnosis, Treatment Initiation and Outcomes. *Scientific reports*. 10(1), 1917. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58690-4>.
- Kempker R.R., Mikiashvili L., Zhao Y., Benkeser D., Barbakadze K., Bablishvili N., Avaliani Z., Peloquin C.A., Blumberg H.M., & Kipiani M. (2020). Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 71(9):2336–2344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1107>.
- Kuaban C., Noeske J., Rieder H., Ait-Khaled N., Abena J. & Trébuq A. (2015). High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 19(5):517–524. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0535>.
- Li Y., Sun F. & Zhang W. (2019). Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug development research*. 80(1):98–105. <https://doi.org/10.1002/ddr.21498>.
- Mackenzie J., Lamprecht D., Asmal R., Adamson J., Borah K., Beste, Lee B.S., Pethe K., Rousseau S., Krieger I., Sacchetti J.C., Glasgow J.N. & Steyn A.J.C. (2020). Bedaquiline reprograms central metabolism to reveal glycolytic vulnerability in Mycobacterium tuberculosis. *Nature communications*; 11(1):6092. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19959-4>.
- Mase S., Chorba T., Parks S., Belanger A., Dworkin F., Seaworth B., Warkentin J., Barry P. & Shah N. (2020). Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 71(4):1010–1016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz914>.
- MSP. (2016). Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica (GPC). ISBN: 9789942860408. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/02/GPC_tuberculosis_2016.pdf. (Acceso octubre 2020).
- MSP. (2017). Procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis. Manual. ISBN: 9789942860422. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/07/MANUAL-DE-PROCEDIMIENTOS-DE-TB-FINAL.pdf>. (Acceso enero 2021).
- MSP. (2018a). Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Segunda Edición. ISBN: 9789942860446. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf. (Acceso diciembre 2020).
- MSP. (2018b). Boletín Anual. Tuberculosis 2018. Subsecretaría de vigilancia de la Salud Pública, Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf. (Acceso octubre 2020).
- Nunn A.J., Phillips P., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Dat P.T., Lan N., Master I., Mebrahtu T., Meressa D., Moodliar R., Ngubane N., Sanders K., Squire S.B., Torrea G., Tsogt B., Rusen I.D. & STREAM Study Collaborators (2019). A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 380(13):1201–1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>.
- OMS. (2016). Directrices de tratamiento de la OMS para la tuberculosis farmacorresistente, actualización de 2016. ISBN: 9789241549639;16P:10. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>. (Acceso diciembre 2020).
- OMS. (2019). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. ISBN: 9789241550529. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1211676/retrieve>. (Acceso noviembre 2020).
- OMS. (2020a). Tuberculosis. Nota descriptiva. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. (Acceso enero 2021).
- OMS. (2020b). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization. ISBN: 9789240007048. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1>. (Acceso enero 2021).

- OMS. (2020c). La OMS insta a los países a permitir el acceso a regímenes de tratamiento de la tuberculosis totalmente orales resistentes a los medicamentos. Noticias. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/15-06-2020-who-urges-countries-to-enable-access-to-fully-oral-drug-resistant-tb-treatment-regimens>. (Acceso febrero 2021).
- OMS. (2021a). Diagnosis, notification and treatment of rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB). Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZDhjNDM0YmMtOGExOS00ODIxLWZzMjktZDk0NmI4YTAwODgwIiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCI9ImMiOiJh9>. (Acceso febrero 2021).
- OMS. (2021b). Perfil de tuberculosis: Ecuador. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs_entity_type=%22country%22&lan=%22ES%22&iso2=%22EC%22. (Acceso octubre 2020).
- OPS. (2020). Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud. <https://doi.org/10.37774/9789275321867>.
- OPS. (2013). Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis – revisión 2013. ISBN 9789243505343. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/PAHO-definiciones-marco-TB-2013-Spa-1.pdf>. (Acceso marzo 2021).
- Piubello A., Harouna S., Souleymane M., Boukary I., Morou S. & Daouda M. (2014). High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 18(10):1188–1194. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0075>.
- Rouzier V., Oxlade O., Verduga R., Gresely L. & Menzies D. (2010). Costos para el paciente y la familia asociados con la tuberculosis, incluida la tuberculosis multirresistente, en Ecuador. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease; 14(10): 1316-1322. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2010/00000014/00000010/art00015#>. (Acceso febrero 2021).
- Sanchez-Padilla E., Marquer C., Kalon S., Qayyum S., Hayrapetyan A., Varaine F., Bastard M., & Bonnet M. (2014). Reasons for defaulting from drug-resistant tuberculosis treatment in Armenia: a quantitative and qualitative study. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 18(2):160–167. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0369>.
- Singh R., Dwivedi S., Gaharwar U., Meena R., Rajamani P. & Prasad T. (2020). Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Journal of applied microbiology. 128(6):1547–1567. <https://doi.org/10.1111/jam.14478>.
- Sripad A., Castedo J., Danford N., Zaha R. & Freile, C. (2014). Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 18(1):44–48. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0253>.
- Tatés-Ortega N., Álvarez J., López L., Mendoza-Ticona A. & Alarcón-Arrascue E. (2019). Pérdida en el seguimiento de pacientes tratados por tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogorresistente en. Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health. 43:e91. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.91>.
- Umar F.F., Husain D.R., Hatta M.M., Natzir R.R., Sjahril R.S., Dwiyantri R.R., Junita A.R. & Primaguna M.R. (2020). Caracterización molecular de mutaciones asociadas con la resistencia a fármacos de primera y segunda línea en pacientes indonesios con tuberculosis. Revista de Ciencias Médicas de la Universidad de Taibah. 15 (1):54–58. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.12.003>.
- Van Deun A., Maug A., Salim M., Das P., Sarker M. & Daru P. (2010). Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 182(5):684–692. <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0077OC>.
- Wilson J. & Tsukayama D. (2016). Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. Mayo Clinic proceedings. 91(4):482–495. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.01.014>.
- Zabaleta A. & Llerena C. (2019). Extensively resistant tuberculosis, Colombia, 2006-2016. Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016. Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud. 39(4):707–714. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4842>.