



REVISIÓN

New Pharmacological Strategies and Their Mechanism of Action in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis

Nuevas estrategias farmacológicas y su mecanismo de acción en el tratamiento de la TB pulmonar

Andrés Caicedo Lozada¹  , Gabriela Echeverría Valencia¹  

¹Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud. Ambato, Ecuador.

Citar como: Caicedo Lozada A, Echeverría Valencia G. New Pharmacological Strategies and Their Mechanism of Action in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Salud, Ciencia y Tecnología. 2024; 4:1191. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20241191>

Enviado: 09-02-2024

Revisado: 29-04-2024

Aceptado: 16-07-2024

Publicado: 17-07-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Pulmonary TB (TBP), caused by the bacillus *Mycobacterium Tuberculosis* (*Mtb*), is one of the most prevalent and deadly infectious diseases worldwide. With approximately a quarter of the global population affected, TB is one of the main causes of mortality within the spectrum of infectious diseases. Given this reality, there is an urgent need to explore and analyze new strategies that offer hope in the fight against this disease. The present article aims to offer an analytical review of emerging strategies in the treatment of TB. To achieve this objective, a comprehensive review methodology has been adopted, covering a wide range of recent bibliographic sources, including academic research and specialized literature. The purpose is to compile and synthesize the most significant and up-to-date contributions in the field, thus providing a clear and current overview of advances in the fight against TB.

The article is structured in key sections covering the introduction to the basic concepts of TBS, the epidemiology and the interaction between *Mtb* and the host immune response, focusing on granuloma formation. In addition, pharmacodynamics and conventional treatments are discussed, along with a critical review on drug resistance. It concludes by highlighting the need for innovation and personalization in treatments to address drug resistance, offering a comprehensive view of the current challenges and solutions in TB management.

Keywords: Tuberculosis; Granulomas; Treatment; Resistance.

RESUMEN

La TB pulmonar (TBP), causada por el bacilo *Mycobacterium Tuberculosis* (*Mtb*), es una de las enfermedades infecciosas más prevalentes y mortales a nivel mundial. Con aproximadamente un cuarto de la población global afectada, la TB se posiciona como una de las principales causas de mortalidad dentro del espectro de enfermedades infecciosas. Ante esta realidad, surge la imperiosa necesidad de explorar y analizar nuevas estrategias que ofrezcan esperanzas en la lucha contra esta enfermedad. El presente artículo se propone ofrecer una revisión analítica de las estrategias emergentes en el tratamiento de la TB. Para alcanzar este objetivo, se ha adoptado una metodología de revisión integral, abarcando una amplia gama de fuentes bibliográficas recientes, que incluyen investigaciones académicas y literatura especializada. El propósito es compilar y sintetizar las contribuciones más significativas y actualizadas en el campo, proporcionando así un panorama claro y actual sobre los avances en la lucha contra la TB.

El artículo se estructura en secciones clave que abarcan la introducción a los conceptos básicos de la TBS, se examina la epidemiología y la interacción entre *Mtb* y la respuesta inmunitaria del huésped, centrándose en la formación de granulomas. Además, se analiza la farmacodinámica y los tratamientos convencionales, junto con un estudio crítico sobre la resistencia a los medicamentos. Concluye destacando la necesidad de innovación y personalización en los tratamientos para enfrentar la resistencia a los fármacos, ofreciendo una visión integral de los retos y soluciones actuales en el manejo de la TB.

Palabras Clave: Tuberculosis; Granulomas; Tratamiento; Resistencia.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pulmonar (TBP) representa una entidad patológica infectocontagiosa de elevada prevalencia y mortalidad, que ha experimentado una evolución significativa en su conceptualización desde términos antiguos como escrófula hasta la identificación crucial de la *Mtb* como su agente causal por Robert Koch en 1882. Este descubrimiento no solo transformó el diagnóstico y tratamiento de la TBP, sino que también catalizó avances en microbiología y medicina infecciosa.^(1,2,3,4,5,6,7)

La patogénesis de la TBP se caracteriza por la dicotomía entre infección latente y enfermedad activa, destacando la complejidad en la caracterización y definición de la enfermedad a lo largo del tiempo.⁽²⁾ La respuesta inmunológica a la infección se manifiesta a través de la formación de granulomas tuberculosos, estructuras inflamatorias compuestas predominantemente por macrófagos, que pueden transformarse en células epiteloideas y células gigantes multinucleadas, junto con una diversidad de células T implicadas en la amplificación de la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa. Estos granulomas son fundamentales para intentar contener la infección, limitando la diseminación bacteriana, aunque también reflejan la capacidad del patógeno para evadir la respuesta inmunitaria del huésped.⁽⁸⁾

Además, la resistencia a los medicamentos emerge como una preocupante tendencia en la TBP, exacerbada por la interrupción del tratamiento y la diseminación de cepas resistentes. Este fenómeno subraya la imperiosa necesidad de desarrollar enfoques terapéuticos adaptados que consideren las especificidades de cada contexto y paciente.⁽⁶⁾

MÉTODO

Este artículo se propuso ofrecer una revisión sistemática de las estrategias emergentes en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Para lograrlo, se adoptó una estrategia de búsqueda exhaustiva, utilizando descriptores específicos como “tratamiento de TB”, “resistencia a medicamentos” y “innovación terapéutica”. Las bases de datos consultadas incluyeron PubMed, Scopus y Web of Science, cubriendo un período temporal desde el año 2000 hasta la actualidad, para garantizar la inclusión de las investigaciones más recientes y relevantes en el campo.

La selección de idiomas para la búsqueda incluyó tanto inglés como español, con el fin de abarcar un espectro amplio de estudios internacionales y regionales que pudieran contribuir significativamente a la comprensión de los avances en el tratamiento de la TB. Los criterios de inclusión se centraron en estudios que proporcionaran datos empíricos sobre la eficacia de los nuevos tratamientos, con especial atención en aquellos que abordaran la resistencia a los medicamentos convencionales.

DESARROLLO

Historia y evolución del tratamiento de la TB pulmonar

La TB registra una historia extendida y compleja, trazada desde antiguas civilizaciones hasta la medicina moderna. Los textos védicos la nombraban “Yakshma”, señalando su naturaleza debilitante, mientras que escrituras de las culturas griega, china y árabe describen patologías similares, evidenciando su impacto transcultural a lo largo de los milenios.⁽⁹⁾

El género *Mycobacterium*, responsable de la TB, ha coexistido con los seres humanos por cerca de 150 millones de años. Hallazgos paleontológicos, como lesiones en momias egipcias y en restos precolombinos en Perú, así como en cráneos humanos de aproximadamente 500,000 años en Turquía, confirman la persistencia de esta enfermedad a través del tiempo.⁽⁹⁾ La evidencia más convincente de la TB, basada en secuenciaciones genéticas, se ha encontrado en restos neolíticos de aproximadamente 9 000 años en el Mediterráneo oriental.⁽⁹⁾

La conceptualización de la TB como contagiosa se consolidó con las contribuciones de Galeno y más tarde, Girolamo Fracastorius, quien propuso la transmisión de la enfermedad por “partículas” invisibles. A nivel diagnóstico, la tuberculina extraída por Calmette fue innovadora, aunque su uso terapéutico fracasó. Sin embargo, derivó en la creación de la prueba cutánea intradérmica por Charles Mantoux, aún utilizada hoy.⁽⁹⁾

La diversidad del *Complejo Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), que incluye varias especies patógenas, subraya la adaptabilidad del agente causante frente a diferentes huéspedes y entornos.^(9,11,12)

Epidemiología de la TB pulmonar

La TB constituye una preocupación global significativa en el ámbito de las enfermedades infecciosas, siendo una de las causas predominantes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Tradicionalmente, esta enfermedad ocupaba el primer lugar como causa de muerte por un único agente infeccioso, superando a

enfermedades como el VIH/SIDA, hasta el surgimiento de la pandemia de COVID-19.

Globalmente, la TB afecta principalmente a adultos, con cerca del 90 % de los casos reportados en este grupo de edad. Existe una distribución desigual por género, siendo los hombres más propensos a padecer de TB pulmonar, la forma más común de la enfermedad, aunque también puede manifestarse en otros órganos.^(9,11,12)

La pandemia de COVID-19 ha impactado de manera significativa en el manejo y diagnóstico de la TB. Se observó una marcada disminución en el número de casos diagnosticados, pasando de 7,1 millones en 2019 a 5,8 millones en 2020, con una ligera recuperación a 6,4 millones en 2021. Este fenómeno ha sido particularmente notorio en países como India, Indonesia y Filipinas, sugiriendo un aumento probable en el número de casos no diagnosticados y, por consiguiente, no tratados. Esta situación podría conducir a un incremento en las muertes por TB y en la transmisión de la infección a nivel comunitario.^(13,14,15)

Desarrollando Terapias Contra la TB: El Papel Crítico de los Granulomas en la Modulación de la Respuesta Inmunitaria del Huésped

El desarrollo de terapias contra la TB se ha centrado recientemente en la modificación de la respuesta inmunitaria del huésped, en lugar de dirigirse únicamente al patógeno *Mtb*. En este contexto, los granulomas juegan un papel crítico en la patogénesis de la TB. Estas estructuras inmunitarias complejas se forman alrededor de un núcleo de macrófagos infectados por *Mtb*, rodeados de linfocitos y otras células inmunitarias, resultantes de una dinámica interacción entre el sistema inmune del huésped y el patógeno.^(16,17,18)

La formación de granulomas inicia con la fagocitosis de los bacilos por parte de los macrófagos alveolares, seguido por el reclutamiento de una diversidad de células inmunitarias al sitio de infección.^(17,18) Este proceso encapsula al patógeno en un ambiente pobre en oxígeno, limitando su crecimiento y diseminación, pero también puede obstaculizar la eficacia de los efectores inmunitarios, facilitando la persistencia del patógeno.⁽³⁸⁾

Dada esta complejidad, los granulomas son tanto un mecanismo de defensa como un potencial refugio para *Mtb*. Por ello, las nuevas terapias que apuntan a modificar la estructura y función de los granulomas ofrecen una prometedora dirección para mejorar el manejo de la TB y combatir la resistencia a los fármacos, al interferir con los mecanismos que permiten la supervivencia del patógeno dentro de estas formaciones.^(19,20)

Tratamiento convencional y Farmacodinámica en el manejo de la TB

La terapia estándar contra la TB busca un equilibrio óptimo entre la potencia farmacológica y la inhibición de resistencia microbiana, con el doble propósito de lograr la completa recuperación del afectado y disminuir drásticamente la transmisión del agente patógeno. Para ello, es imprescindible emplear medicamentos capaces de disminuir la población bacteriana de manera rápida y efectiva, cortando la propagación de la TB. Resulta esencial, además, que estos compuestos farmacéuticos obstaculicen el surgimiento de variantes del patógeno con resistencia, evitando así la selección de cepas que puedan eludir el efecto de los tratamientos existentes, una medida clave para prevenir la aparición de resistencia durante el proceso de terapia.^(21,22)

La farmacodinámica en el manejo de la TB es esencial, ya que se enfoca en alcanzar y mantener concentraciones óptimas de los medicamentos, lo que permite no solo la erradicación del patógeno, sino también la esterilización de las lesiones pulmonares, previniendo recaídas.⁽²¹⁾

Los esquemas de tratamiento se dividen en dos grandes categorías dependiendo de la sensibilidad del patógeno: tratamiento para TB sensible, que emplea una combinación estándar de fármacos antituberculosos, y tratamiento para TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), que requiere el uso de regímenes más complejos y potencialmente más tóxicos. Independientemente de la categoría, la administración de estos tratamientos debe ser cuidadosamente supervisada para asegurar la completa adherencia por parte del paciente, minimizando así el riesgo de desarrollo de resistencia y garantizando la máxima efectividad del régimen terapéutico. La supervisión directa de la medicación, donde un profesional de la salud verifica la ingesta de cada dosis, se ha mostrado esencial para asegurar la adherencia y éxito del tratamiento.^(21,22,23)

El éxito del tratamiento depende en gran medida de la selección adecuada de fármacos antituberculosos y del seguimiento riguroso de los esquemas terapéuticos recomendados. La tabla 1 presenta el esquema para casos de TB sensible, detallando los fármacos de primera línea, su duración recomendada, dosificación ajustada al peso del paciente y las dosis máximas permitidas. Este esquema busca maximizar la eficacia terapéutica mientras se minimizan los riesgos de resistencia.^(21,22,23)

Por otro lado, es crucial considerar los efectos adversos que estos medicamentos pueden ocasionar, tanto en su manifestación aguda como crónica, para un manejo integral del paciente. La tabla 2 resume los efectos adversos más relevantes asociados con cada uno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB, ofreciendo una guía para la monitorización y manejo de estos efectos. La información contenida en estas tablas es esencial para los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de la TB, permitiéndoles tomar decisiones informadas para lograr los mejores resultados terapéuticos posibles mientras se asegura la seguridad del paciente.^(21,22,23)

Tabla 1. Esquema para casos de TB sensible, dosis recomendada en fármacos antituberculosos de primera línea

Esquema de tratamiento	Duración	Dosis en mg/kg peso	Dosis máxima en mg
Isoniacida (H) ⁽²¹⁾	2 meses	5-15	300
Rifampicina (R) ⁽²¹⁾		10-20	600
Pirazinamida (Z) ⁽²¹⁾		20-30	2000
Etambutol (E) ⁽²¹⁾	4 meses	15-20	1200
Isoniacida (H) ⁽²²⁾		5-15	300
Rifampicina (R) ⁽²³⁾		10-20	600

Tabla 2. Efectos adversos agudos y crónicos de los medicamentos antituberculosos

Fármacos	Efectos Adversos Crónicos	Efectos Adversos Agudos
Isoniacida (INH) ⁽²⁴⁾	Riesgo de Hepatotoxicidad, ototoxicidad y neuropatía	Náuseas, vómitos, anorexia prurito, dolor abdominal, fatiga
Rifampicina (RIF) ⁽²⁵⁾	Hepatotoxicidad, hipersensibilidad	malestar, fiebre, disnea, temblor caquexia, constipación, malestar y cefalea
Pirazinamida (PZA) ⁽²⁵⁾	Riesgo de hepatotoxicidad, toxicidad cutánea, hipersensibilidad e hiperuricemia	
Etambutol (EMB) ⁽²⁶⁾	Neuritis óptica, hiperuricemia	

Fuente: Recopilación de las fuentes. ^(21,22,23)
Nota: Los fármacos antituberculosos actúan inhibiendo procesos celulares clave en *Mtb*, como la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas y componentes de la pared celular.

Resistencia a medicamentos en la TB

La resistencia a medicamentos en *Mtb* representa un desafío considerable para los esfuerzos globales contra la TB, especialmente en sus formas multirresistente (TB-MDR) y con resistencia extendida (TB-XDR). El Proyecto Global sobre la Vigilancia de la Resistencia a los Medicamentos Antituberculosos, gestionado por la OMS desde 1994, ha jugado un papel clave en la evaluación de tendencias en la resistencia a los medicamentos durante más de 25 años. La pandemia de COVID-19, sin embargo, ha impactado negativamente estos avances, resaltando la urgencia de cerrar las brechas en la detección de TB resistente mediante nuevas inversiones en investigación y desarrollo de herramientas diagnósticas. ^(27,28)

La prevalencia global de TB-MDR es alarmante, con cifras que indican que podría representar el 25 % de todas las muertes atribuidas a la resistencia a medicamentos para 2050. Además, se estima que la prevalencia de TB-XDR alcanza el 2,5 %. Estos datos enfatizan la necesidad de estrategias efectivas de control y tratamiento. ⁽²⁹⁾

La resistencia a los medicamentos antituberculosos surge mayoritariamente de mutaciones genéticas, pero también se han identificado mecanismos alternativos como la permeabilidad reducida de la pared celular, modificaciones enzimáticas y la actividad de bombas de eflujo. Estos hallazgos subrayan la complejidad de la farmacoresistencia en *Mtb* y la necesidad de abordajes integrados que incluyan vigilancia genética y desarrollo de nuevos tratamientos. ^(27,30)

La TB resistente a medicamentos incrementa significativamente la carga global de resistencia antimicrobiana, lo que demanda el desarrollo de nuevos regímenes efectivos contra cepas resistentes. Es fundamental la implementación universal de pruebas de sensibilidad a los medicamentos y el acceso a tratamientos de segunda línea para reducir la mortalidad y la incidencia de TB en los próximos años, pese a los desafíos asociados con el alto costo y la complejidad de la gestión del tratamiento. ⁽²⁹⁾

Innovación y Personalización en el Tratamiento de la TB: Estrategias Avanzadas Contra la Resistencia a Fármacos

En la lucha constante contra la TB, particularmente sus formas más desafiantes, como la TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) y la TB extremadamente resistente a los fármacos (XDR-TB), los profesionales de la salud y los investigadores están pivotando hacia estrategias que enfatizan tanto la innovación farmacológica como la personalización del tratamiento. La eficacia clínica ya no se mide solo por la disponibilidad de tratamientos, sino por la precisión con la que estos tratamientos se alinean con las necesidades individuales de los pacientes y la naturaleza escurridiza del patógeno. Este enfoque multidimensional se fundamenta en la exploración de nuevas fronteras en el desarrollo de fármacos con mecanismos de acción novedosos, y la integración de servicios de soporte para abordar los impactos secundarios y mejorar la calidad de vida de los

pacientes.^(32,33,34)

Además, se busca redefinir el paradigma de prevención y manejo post-exposición para minimizar la transmisión y emergencia de cepas resistentes,⁽³⁵⁾ al tiempo que se enfatizan las estrategias personalizadas de tratamiento que consideran la heterogeneidad de las respuestas a los medicamentos y la variabilidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.⁽³⁶⁾

El desarrollo de nuevos fármacos y regímenes para tratar la TB MDR y XDR es una prioridad en la investigación sobre la TB. La aparición de nuevos medicamentos como bedaquilina y delamanid ha marcado un hito importante, ofreciendo opciones terapéuticas adicionales para regímenes de tratamiento que previamente tenían opciones limitadas.⁽³³⁾ Sin embargo, a pesar de estos avances, los regímenes actuales siguen teniendo tasas de curación del 50 % para la TB MDR y del 30 % para la TB XDR, además de estar asociados con efectos secundarios graves y una larga duración del tratamiento.⁽³³⁾

Desarrollo de Nuevos Fármacos y Regímenes

La investigación farmacológica en el campo de la TB está orientada hacia el descubrimiento y desarrollo de compuestos con mecanismos de acción innovadores, que ofrecen un abordaje esperanzador frente a las formas resistentes de la enfermedad. Un ejemplo notable es la identificación y desarrollo de inhibidores que se dirigen a componentes críticos de *Mtb*, como es el caso de la subunidad QcrB del complejo citocromo bc1. El complejo citocromo bc1, también conocido como complejo III de la cadena respiratoria, juega un papel vital en la fosforilación oxidativa, un proceso por el cual las células generan ATP (adenosín trifosfato), la principal moneda energética de la célula. La inhibición de la subunidad QcrB interrumpe este proceso de transferencia de electrones, lo que resulta en la disminución de la producción de ATP y, en última instancia, en el efecto bactericida. Debido a su papel crucial en la supervivencia y crecimiento de *Mtb*, QcrB se ha convertido en un blanco terapéutico atractivo para el desarrollo de nuevos medicamentos contra la TB, especialmente formas resistentes a los medicamentos existentes.⁽³³⁾

Uno de los inhibidores más prometedores de QcrB es el compuesto Q203 (también conocido como Telacebec). Q203 es un inhibidor pequeño y potente de la subunidad QcrB que ha demostrado eficacia en modelos preclínicos y está actualmente en ensayos clínicos para su uso en el tratamiento de la TB. Este compuesto actúa interfiriendo específicamente con la función de QcrB, impidiendo efectivamente la producción de ATP y llevando a la muerte celular de *Mtb*. Los inhibidores de QcrB son especialmente importantes para el tratamiento de las cepas resistentes de TB porque ofrecen un mecanismo de acción diferente al de los antibióticos tradicionales. Esto los hace útiles en regímenes combinados para superar las resistencias y mejorar los resultados del tratamiento, posibilitando una aproximación más dirigida y menos propensa a generar resistencia secundaria.⁽³⁶⁾

Complementariamente, se realizan estudios de relación estructura-actividad (SAR) y análisis detallados de desconvolución de mecanismos de acción (MoA). Estos estudios son vitales para comprender cómo los nuevos compuestos interactúan con el patógeno a nivel molecular, permitiendo diseñar tratamientos más eficaces y específicos que se adaptan a las variaciones microambientales dentro de las lesiones pulmonares y consideran la tolerancia emergente a los fármacos.⁽³⁶⁾

Además, la estrategia de reutilización de fármacos previamente desarrollados para otras enfermedades ha demostrado ser prometedora. Fármacos como la clorpromazina y el ácido fusídico, al ser combinados con tratamientos anti-TB estándar, han mostrado potencial en el manejo de la TB MDR, ofreciendo nuevas perspectivas para tratamientos más breves y con menos efectos adversos.⁽³³⁾

En el ámbito de la prevención, es fundamental la investigación y desarrollo de vacunas que superen la eficacia del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), derivado de *Mycobacterium bovis*. El enfoque actual se centra en el desarrollo de vacunas capaces no solo de prevenir la infección inicial por TB, sino también de impedir la progresión de la infección latente a TB pulmonar activa. Estas vacunas buscan establecer un nuevo estándar en la profilaxis de la TB, apuntando hacia una protección más robusta y duradera.⁽³⁴⁾

A continuación, presentamos una tabla detallada que resume objetivos farmacológicos clave en el desarrollo de tratamientos para la TB resistente. Este avance se basa en una comprensión más profunda de la patogénesis de *Mtb* lo que ha permitido identificar y explorar blancos terapéuticos innovadores.⁽³²⁾

Tabla 3. Estrategias terapéuticas emergentes en el campo de la investigación de la TB

GyrA/B ⁽³⁷⁾	Los estudios han revelado que las quinolonas, al inhibir la subunidad A de la girasa del ADN, resultan ser eficaces en el combate contra la TB.	Las investigaciones actuales enfocan su atención en la subunidad B de esta enzima como un objetivo estratégico para superar la creciente resistencia a las quinolonas existentes.
Sintasa de ATP ⁽³⁷⁾	La Bedaquilina, actuando como un inhibidor de la sintasa de ATP, ha representado un hito en el tratamiento de la TB con resistencia a múltiples fármacos (MDR-TB).	No obstante, su aplicación se ve restringida debido a los severos efectos secundarios que acarrea. Actualmente, se investigan variantes de esta molécula que prometen perfiles de seguridad y eficacia mejorados.

QcrB ⁽³⁷⁾	Este componente del complejo bc1 del citocromo desempeña un papel fundamental en la síntesis del ATP.	Inhibidores como el Q203 han demostrado una actividad notable frente a cepas de TB resistentes, encontrándose ya en etapas avanzadas de investigación clínica.
DprE1 ⁽³⁷⁾	Identificada como una enzima crucial en la formación de la pared celular micobacteriana	Se han desarrollado inhibidores como BTZ-043 y PBTZ-169, que introducen una nueva categoría de antibióticos capaces de combatir cepas de TB resistentes.
FadD32 y Pks13 ⁽³⁷⁾	Estas enzimas, esenciales en el proceso de biosíntesis de los ácidos micólicos —elementos clave de la pared celular de <i>M. TB</i> —, se han convertido en blancos atractivos para el desarrollo de tratamientos novedosos.	
MmpL3 ⁽³⁷⁾	Como transportador esencial para el traslado de lípidos a través de la pared celular, la inhibición de MmpL3 por compuestos como el SQ109, que ya se encuentran en fase de ensayos clínicos, muestra un gran potencial en la lucha contra la TB resistente.	

Además de los enfoques centrados en el patógeno, se consideran opciones terapéuticas que modulan la respuesta inmune del huésped. Esto incluye agentes inmunomoduladores, vacunas terapéuticas, terapias inmunitarias, y terapia celular, como el uso de células estromales derivadas de la médula ósea. Estas estrategias buscan crear un entorno menos propicio para la supervivencia y replicación de *Mtb*, aumentando la eficacia de la quimioterapia.⁽³⁷⁾

Prevención y Gestión Post-Exposición

La prevención y gestión post-exposición de la TB resistente a múltiples fármacos (RR/MDR-TB) se enfoca en medidas integrales que incluyen tratamiento preventivo para individuos expuestos a cepas resistentes. Esta estrategia se ha demostrado viable en Khayelitsha, Sudáfrica, donde se implementaron evaluaciones de contactos domésticos de pacientes diagnosticados con RR/MDR-TB y la administración de tratamiento preventivo para prevenir la activación de la enfermedad.⁽³⁵⁾ La identificación de nuevos medicamentos que emplean mecanismos de acción innovadores y las estrategias dirigidas al huésped, que modulan la respuesta inmune para prevenir la patogénesis, son esenciales para contrarrestar la resistencia a los medicamentos.⁽³⁷⁾ Además, se está trabajando en el desarrollo de estrategias de entrega de fármacos basadas en nanopartículas como parte de un enfoque integral para combatir la resistencia a los antimicrobianos.⁽³⁷⁾

El tratamiento preventivo y la introducción de tecnologías avanzadas, como la nanotecnología en la entrega de fármacos, reflejan la importancia de una estrategia integral y multifacética. Estas iniciativas no solo buscan mitigar el impacto de la TB resistente, sino también transformar el paradigma de prevención y manejo de la TB, destacando la necesidad de vigilancia continua, innovación y un compromiso global robusto para erradicar esta enfermedad.⁽³⁷⁾

CONCLUSIONES

La innovación y la personalización en el ámbito del tratamiento de la TB representan avances significativos en la lucha contra esta enfermedad, especialmente en sus formas más desafiantes, tales como la TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB) y la TB extremadamente resistente a los fármacos (XDR-TB). Este enfoque se sustenta en la exploración de nuevas fronteras en el desarrollo farmacológico, prometiéndole mecanismos de acción innovadores y una mayor eficacia clínica, mientras se enfatiza la importancia de los servicios de apoyo para mitigar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, la prevención y la gestión post-exposición se erigen como pilares fundamentales para contener la transmisión y la emergencia de cepas resistentes, marcando un cambio paradigmático hacia la prevención tan crucial como el tratamiento mismo.

Las estrategias avanzadas en la batalla contra la TB resistente se enfocan en la personalización del tratamiento, reconociendo la variabilidad en las respuestas a los medicamentos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La introducción de nuevos medicamentos como la bedaquilina y el delamanid, junto con el desarrollo de vacunas más efectivas y estrategias de entrega de fármacos basadas en nanopartículas, ofrece un rayo de esperanza para regímenes de tratamiento anteriormente limitados. No obstante, se enfrentan desafíos significativos, incluidas las tasas de curación subóptimas y los graves efectos secundarios asociados con los tratamientos actuales. La investigación continúa en la búsqueda de compuestos con mecanismos de acción novedosos y estrategias dirigidas al huésped que modulan la respuesta inmune, con el objetivo de crear un entorno inhóspito para *Mtb* y, por ende, aumentar la eficacia de la quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Neri-vela R. La tuberculosis pulmonar. Aspectos históricos Lung tuberculosis . Historical aspects. Med Interna México [Internet]. 2023;39(1):114-26. Available from: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront>.

net/99056037/medintENE_FEB2023opinion1_La_tuberculosis_pulmonar._Aspectos_historicos-libre.pdf?1677211902=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DLa_tuberculosis_pulmonar_Aspectos_histor.pdf&Expires=1680912576&

2. Sossen B, Richards AS, Heinsohn T, Frascella B, Balzarini F, Oradini-Alacreu A, et al. The natural history of untreated pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023;11(4):367-79. Available from: https://journals.lww.com/ijebh/abstract/2014/03000/strategies_to_promote_adherence_to_treatment_by.2.aspx

3. Akinnuwesi A, Egieyeh S, Cloete R. State-of-the-art strategies to prioritize Mycobacterium tuberculosis drug targets for drug discovery using a subtractive genomics approach. *Front Drug Discov*. 2023;3(September):1-8.

4. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg* [Internet]. 2017;58(1):E9-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432783/pdf/2421-4248-58-E9.pdf>

5. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2023. p. 1. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

6. Suwankeeree W, Picheansathian W. Strategies to promote adherence to treatment by pulmonary tuberculosis patients: A systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. 2014;12(1):3-16.

7. Lee JY, Kwon N, Goo G yeon, Cho S il. Inadequate housing and pulmonary tuberculosis: a systematic review. *BMC Public Health* [Internet]. 2022;22(1):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12879-6>

8. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2018;36:639-65. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-032712-100022#:~:text=Granulomas are organized aggregates of,that individual macrophages cannot eradicate.>

9. Natarajan A, Beena PM, Devnikar A V., Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2020;67(3):295-311. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005>

10. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2019;29(1):1-17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.002>

11. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis: A historical perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1749-59.

12. Migliori GB, Caminero Luna J, Kurhasani X, van den Boom M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Press Medicale* [Internet]. 2022;51(3):104112. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104112>

13. Helwig NE, Hong S, Hsiao-wecksler ET. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT [Internet]. World Health Organization; Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>

14. Global Tuberculosis Programme, Headquarters W. Programmatic innovations to address challenges in tuberculosis prevention and care during the COVID-19 pandemic. *Who*. 2021. 38 p.

15. World Health Organization. Consolidated report of country success stories in mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on TB services. 2022; Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1418690/retrieve>

16. Hortle E, Oehlers SH. Host-directed therapies targeting the tuberculosis granuloma stroma. *Pathog Dis* [Internet]. 2020;78(2):1-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149337/#:~:text=%23%20Host,to create a permissive niche>

17. Kiran D, Podell BK, Chambers M, Basaraba RJ. Host-directed therapy targeting the Mycobacterium

tuberculosis granuloma: a review. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2016;38(2):167-83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-015-0537-x>

18. Cohen SB, Gern BH, Urdahl KB. The Tuberculous Granuloma and Preexisting Immunity. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2022;40:589-614. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130029/#:~:text=,These models%2C however%2C typ ...](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130029/#:~:text=,These%2C%20however%2C%20typ...)

19. Silva Miranda M, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: An unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.

20. Guler R, Ozturk M, Sabeel S, Motaung B, Parihar SP, Thienemann F, et al. Targeting Molecular Inflammatory Pathways in Granuloma as Host-Directed Therapies for Tuberculosis. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12(October):1-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8563828/>

21. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. [Internet]. Msp. 2018. 37 p. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf

22. Chung SJ, Byeon SJ, Choi JH. Analysis of Adverse Drug Reactions to First-Line Anti-Tuberculosis Drugs Using the Korea Adverse Event Reporting System. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2022;37(16):1-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9039191/>

23. Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, et al. Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr*. 2023;98(6):460-9.

24. Badawy E, Abouelsaoud K, Kabbash A, Ragab A. Isoniazid, Mechanism of action, Biological Activity, Resistance and Biotransformation. *J Adv Med Pharm Res* [Internet]. 2023;0(0):0-0. Available from: https://jampr.journals.ekb.eg/article_298591.html

25. Zhang Y, Shi W, Zhang W, Mitchison D. Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance The History: The Unusual Discovery and the Roller Coaster of PZA. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2014;2(4):1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268777/pdf/nihms594851.pdf>

26. Sreevatsan S, Stockbauer KE, Pan X, Kreiswirth BN, Moghazeh SL, Jacobs WR, et al. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Critical role of embB mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(8):1677-81.

27. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. Drug resistance in mycobacterium tuberculosis: Contribution of constituent and acquired mechanisms. *Rev Salud Publica*. 2018;20(4):491-7.

28. Dean AS, Tosas Auguet O, Glaziou P, Zignol M, Ismail N, Kasaeva T, et al. 25 years of surveillance of drug-resistant tuberculosis: achievements, challenges, and way forward. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022;22(7):e191-6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00808-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00808-2)

29. Robledo J. Control de la tuberculosis multirresistente a fármacos. *Biomédica Inst Nac Salud*. 2019;(3):431-3.

30. Salari N, Kanjoori AH, Hosseinian-Far A, Hasheminezhad R, Mansouri K, Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2023;12(1):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01107-x>

31. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(September):1-18.

32. Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982277/>

33. Singh V, Chibale K. Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis. *Acc Chem Res*.

2021;54(10):2361-76.

34. Dartois VA, Rubin EJ. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2022;20(11):685-701. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9045034/>

35. Reuter A, Furin J. Treatment of Infection as a Core Strategy to Prevent Rifampicin-Resistant/Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Pathogens*. 2023;12(5):1-8.

36. Larkins-Ford J, Aldridge BB. Advances in the design of combination therapies for the treatment of tuberculosis. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. 2023;18(1):83-97. Available from: <https://doi.org/10.1080/17460441.2023.2157811>

37. Sharma D, Sharma S, Sharma J. Potential strategies for the management of drug-resistant tuberculosis. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;22:210-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.029>

38. Satoshi Nakamizo, Kenji Kabashima, Metabolic reprogramming and macrophage polarization in granuloma formation, *International Immunology*, Volume 36, Issue 7, July 2024, Pages 329-338, <https://doi.org/10.1093/intimm/dxae013>

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Curación de datos: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Análisis formal: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Adquisición de fondos: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Investigación: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Metodología: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Administración del proyecto: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Recursos: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Software: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Supervisión: Gabriela Echeverría.

Validación: Gabriela Echeverría.

Visualización: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Redacción - borrador original: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.

Redacción - revisión y edición: Andrés Caciado, Gabriela Echeverría.