

Tuberculosis con resistencia a rifampicina*

CARLOS PEÑA M.¹, MAURICIO CÉSPED G.², VÍCTOR HERNÁNDEZ H.^{2,3}

Rifampicin-resistant Tuberculosis

Rifampicin-resistant tuberculosis (TB) (RR/MDR-TB) is a public health problem that hinders the tuberculosis elimination plan. There is a significant diagnostic gap associated with the limited global coverage of rapid molecular tests (RMT), which means that an important reservoir of community transmission persists. The success of therapies in these cases is also unsatisfactory, as it has high lethality and poor adherence to therapy regimens. A more extensive use of RMT for diagnosis and greater access to the new shortened therapies is necessary. Chile maintains active monitoring of drug susceptibility and widespread use of RMT as an initial diagnosis test, which, combined with the new shortened therapies with Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid and Moxifloxacin (BPLM scheme) promises better prospects for these patients.

Keywords: Humans; Tuberculosis; Tuberculosis Multidrug-Resistant; Rifampin; Public Health; Chile

Resumen

La tuberculosis (TB) con resistencia a rifampicina (TB-RR/MDR) es un problema de salud público que obstaculiza el plan de eliminación de la tuberculosis. Existe una importante brecha de diagnóstico asociado a la limitada cobertura mundial de pruebas moleculares rápidas (PMR), por lo que se mantiene un importante reservorio de contagio comunitario. El éxito de las terapias en estos casos también es insatisfactorio, ya que tiene alta letalidad y escasa adherencia a los regímenes de terapia. Es necesario un uso más ampliado de PMR para el diagnóstico y mayor acceso a las nuevas terapias acertadas. Chile mantiene una vigilancia activa de la susceptibilidad a fármacos de la TB y un amplio uso de las PMR como test diagnóstico inicial, lo que asociado a las nuevas terapias acertadas con Bedaquilina, Pretomanid, Linezolid y Moxifloxacino (esquema BPLM) prometen mejores expectativas para estos pacientes.

Palabras clave: Seres humanos; Tuberculosis; Tuberculosis Multi-resistente; Rifampicina; Salud Pública; Chile.

Origen de la resistencia a fármacos en Tuberculosis

La resistencia a los fármacos contra la Tuberculosis del complejo *Mycobacterium Tuberculosis* radica en mutaciones del genoma que impiden el proceso de activación de los fármacos o alteran el mecanismo de acción de estos medicamentos¹.

(Figura 1). Existen plataformas de secuenciación del genoma que son capaces de detectar 2300 mutaciones para cerca de 21 fármacos antituberculosos, algunas mutaciones identificadas pueden no tener un correlato clínico y ser silentes sin causar alteraciones en la terapia y otras mutaciones con significación clínica pueden variar según el linaje de la cepa de *Mycobacterium*. Los genes

* Artículo basado en el Curso de Postítulo de Tuberculosis Resistente del 57º Congreso de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Coquimbo, 3 de diciembre de 2025.

¹ Programa de Tuberculosis. Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile.

² Unidad Broncopulmonar, Servicio de Medicina, Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

³ Enfermero.

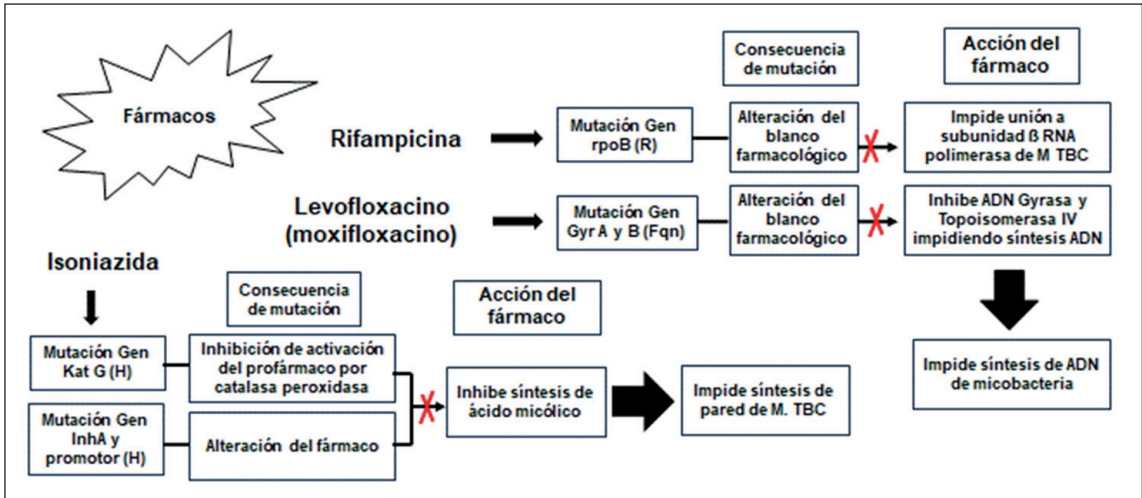


Figura 1. Bases moleculares de la tuberculosis resistente a fármacos (Figura modificada de referencia bibliográfica 1), Abreviaturas: R = Rifampicina; M. TBC = *Mycobacterium Tuberculosis*; H = isoniazida.

de resistencia más estudiados por su importancia son los relacionados con resistencia a isoniazida y rifampicina².

Existe un catálogo para reconocer las mutaciones de *M. Tuberculosis* asociadas a resistencia a fármacos antituberculosos. El gen de resistencia más estudiado es el asociado a resistencia a rifampicina (R) y a isoniazida (H). Se ha identificado resistencia cruzada entre algunos fármacos ya que comparten mutaciones de resistencia similares en el genoma: bedaquilina con clofazimina (*mmpL5*, *mmpS5*, *pepQ*), entre amino glucósidos (*rrs*, *whi B7*) y entre isoniazida (H) y Etionamida (*inhA*, *fabG1*)³ (Tabla 1).

Clasificación de resistencias a rifampicina

La actual clasificación considera a la resistencia a rifampicina como una mono resistencia

(RR) y a la asociación con isoniazida como multidrogoresistencia (MDR), pero operacionalmente ambas se deben considerar y tratar como una MDR. Cuando la resistencia a rifampicina se asocia a una resistencia a fluorquinolonas se denomina como pre extensamente resistente (PreXDR) y cuando además hay una resistencia a bedaquilina y/o linezolid se denomina extensamente resistente (XDR)⁴ (Figura 2).

Tuberculosis con resistencia a Rifampicina como problema de salud pública

Los casos estimados de TB con resistencia a rifampicina en el mundo para el año 2024 eran 390.000 pero se notificaron 172.732 (147.592 TB-RR/MDR y 25.140 TB PreXDR) lo que indica la existencia de una brecha de 55% de casos no detectados. Además, a pesar que existe una

Tabla 1. Resistencia a fármacos antituberculosos por mutaciones de gen o promotor

Fármaco	Mutación	Fármaco	Mutación
Isoniazida	<i>fabG1, inhA, KatG, furA, ahpc</i>	Clofazimina	<i>mmpL5, mmpS5, pepQ</i>
Rifampicina	<i>rpoB</i>	Delamanid	<i>Fgd1, ddn, fbic, fbiA, fbiB</i>
Etambutol	<i>aftA, embC, embA, ubiA</i>	Amikacina	<i>rrs, eis, whiB7</i>
Pirazinamida	<i>pncA, clpC1, panD</i>	Estreptomicina	<i>rpsL, rrs, whiB7</i>
Fluorquinolonas	<i>gyrB, gyrA</i>	Capreomicina	<i>rrs, tlyA</i>
Bedaquilina	<i>mmpL5, mmpS5, atpE, pepQ</i>	Kanamicina	<i>rrs, eis, whiB7</i>
Linezolid	<i>rplC, rre</i>	Etionamida	<i>mshA, fabG1, inhA, ethA</i>

Fuente: Catálogo de mutaciones M. Tuberculosis, OMS, Ginebra³.

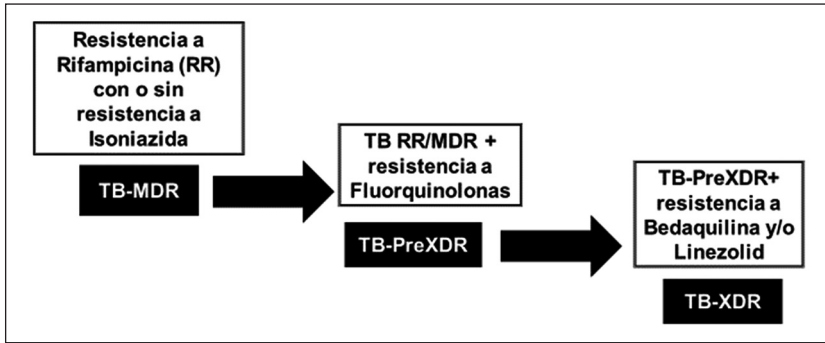


Figura 2. Clasificación de la tuberculosis resistente a Rifampicina. Fuente WHO (World Health Organization), Ginebra, 2022⁴.

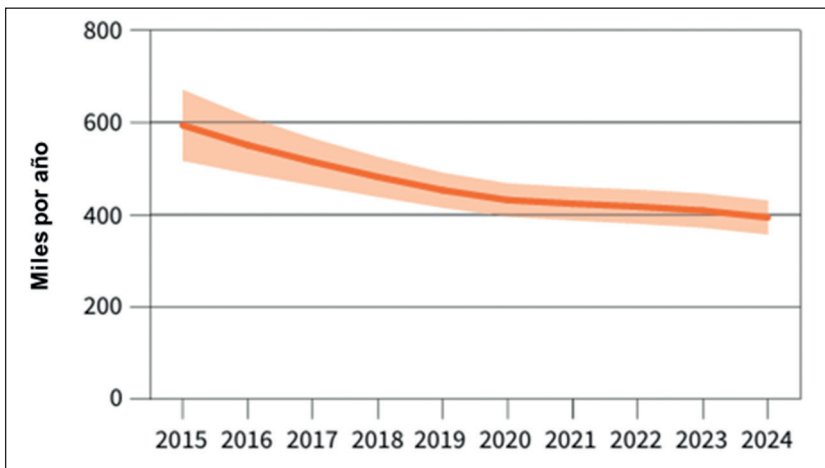


Figura 3. Tendencia de casos nuevos esperados de Tuberculosis resistente a Rifampicina en el mundo. 2015-2014. Fuente: WHO, Ginebra, 2025⁵.

reducción del 8,9% en la incidencia de TB-RR/MDR, existe un aumento de 180% de los casos de TB PreXDR⁵ (Figura 3).

La aparición de casos resistentes a rifampicina en personas vírgenes a tratamiento se redujo de 4,7% el año 2015 a 3,2% el 2024 y en antes tratados se redujo 19% a 16% en el mismo periodo.

El reporte mundial de la OMS (Organización Mundial de la Salud) sobre la situación mundial del año 2024 muestra que 4 países concentran más de la mitad de los casos de TB con resistencia a Rifampicina de todo el mundo: India (32%), China (7,1%), Filipinas (7,1%) y Federación Rusa (6,7%).

Diagnóstico de Tuberculosis con resistencia a Rifampicina

Siguiendo los lineamientos de la OMS/OPS se propicia el uso de plataformas automatizadas de amplificación del genoma denominadas pruebas moleculares rápidas (PMR) como herramienta diagnóstica inicial para TB pulmonar.

En Chile la PMR disponible en toda la red nacional de servicios de salud es el Xpert MTB/RIF Ultra, prueba de amplificación del ácido nucleico totalmente automatizada que emplea un cartucho para diagnosticar la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina, y que posee una alta sensibilidad para diagnóstico de TB con resistencia a rifampicina (93 a 95%) y una alta especificidad (98%)^{6,7}. La cobertura de esta tecnología rápidamente se ha acrecentado y en el año 2023 el 95,2% de los casos diagnosticados de TB con confirmación bacteriológica se realizaba mediante esta prueba⁸.

Para el estudio de la resistencia ampliada a otros fármacos utilizamos la plataforma Xpert, pero con módulo de 10 colores para Xpert XDR y así al momento del diagnóstico inicial podemos conocer la susceptibilidad a rifampicina, isoniazida, fluorquinolonas, amino glucósidos inyectables y etionamida. El cotejo con los estudios de susceptibilidad derivados de los cultivos positivos evaluados por el Instituto de Salud Pública (ISP), que es el laboratorio de referencia nacional, muestra una alta concordancia, aunque en algunas pocas ocasiones el ISP puede detectar

mutaciones por secuenciación del genoma que las sondas automatizadas no detectan y además, estudiar a los fármacos de segunda línea en caso de resistencia a rifampicina. La secuenciación del genoma completo (WGS) analiza todo el genoma completo y compara los cambios detectados con una librería genómica⁹.

A pesar del rendimiento diagnóstico (4,6% de las PMR resultan con detección de TB), la cobertura de PMR en el mundo aún es limitada especialmente en el Sudeste Asiático (41%) y en la región de las Américas (menos del 50%). Desde el año 2019 la proporción de casos de TB pulmonar confirmados por PMR que en esa fecha era de 62% se ha incrementado anualmente llegando el año 2024 al 83% de los casos de TB pulmonar con confirmación bacteriológica⁵.

Cobertura y desenlaces del tratamiento de Tuberculosis con resistencia a Rifampicina

El año 2010 solo el 51% de los casos esperados de TB con resistencia a rifampicina en el mundo ingresaban a una terapia, pero el acceso se ha ido acrecentando y para el año 2023 alcanzó al 75%, a pesar de la reducción que se registró durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, aún está distante de la meta de 90% de acceso a tratamiento para todo tipo de TB (sensible y resistente) fijada en la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas convocada el año 2023¹⁰. Esta asamblea con los líderes de los países busca la manera de acelerar el camino a la reducción y control de la endemia y su impacto.

La brecha de acceso al tratamiento de casos esperados de TB RR/MDR es de 42% para el año

2024, pero afortunadamente el 95% de los casos notificados (164.545 casos en tratamiento de los 172.732 casos reportados) ingresan a tratamiento⁵. (Figura 4).

Los resultados del tratamiento para la TB sensible aún no son óptimos y se registra un éxito de 86% el año 2019 y solo alcanza a 88% el año 2024, reflejando una situación estacionaria para la curación de los casos sensibles. Los resultados para la terapia de la TB MDR/RR muestran un éxito más reducido (60% el año 2019), pero que se acrecienta hasta el año 2022, llegando a 71%.

Tipos de tratamiento

La OMS informa que el esquema recomendado denominado BPaL, con tres fármacos (bedaquilina, pretomanida y linezolid) de 6 meses de duración está siendo utilizado en 97 países actualmente, pero aún el 54% de los países continúan usando antiguas terapias más prolongadas (18 o más meses) y el 21% esquemas de 9 meses. El esquema BPaL mostró un éxito de 90% en los casos MDR y XDR que no habían tenido buena respuesta a los esquemas de segunda línea, utilizados en algunas regiones de Sudáfrica¹¹, y actualmente es propiciado para los casos de resistencia a rifampicina¹². Este esquema es de administración oral y está compuesto por los siguientes fármacos: **Linezolid** (L), un fármaco bactericida que Inhibe síntesis proteica a través de impedir la formación del complejo ribosoma 70S y se prepara en comprimidos de 600 mg, **Bedaquilina** (B) que es un bactericida que Inhibe la ATP sintasa de la micobacteria y se presenta en tabletas de 100 mg, y además, **Pretomanida** (Pa)

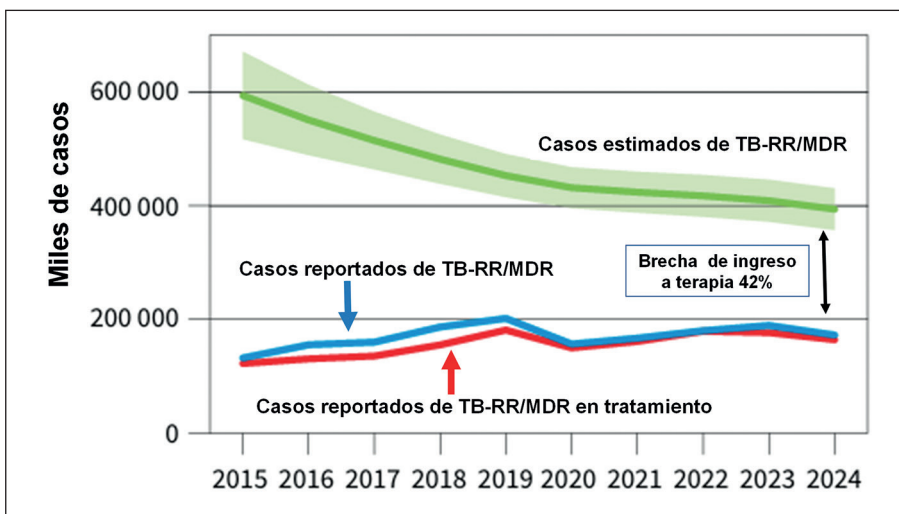


Figura 4. Tendencia mundial de casos de tuberculosis resistentes a Rifampicina informados enrolados a terapia. 2015-2024. Fuente: WHO, Ginebra, 2025⁵.

que es un fármaco dual, bactericida y esterilizante, ya que inhibe la síntesis de lípidos y proteínas de la pared celular en condición aeróbica y es capaz de originar especies reactivas de óxido nítrico en condición anaeróbica, reduciendo el ATP de las micobacterias no replicantes. Se prepara en comprimidos de 200 mg. La Pretomanida es un fármaco que necesita activarse mediante una nitroreductasa de la micobacteria que es dependiente de desazaflavina. Puede atravesar la barrera hematoencefálica ya que es lipofílica. Su CIM es de 0,03-0,53 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y su semivida ($V_{1/2}$) es de 4 a 5 h. Alcanza niveles estacionarios a los 5 a 6 días y tiene buena absorción con alimentos grasos¹³. En casos susceptibles a fluorquinolonas, puede utilizarse Levofloxacin (L) en comprimidos de 500 mg o Moxifloxacin (M) en comprimidos de 400 mg. Las fluoroquinolonas son fármacos bactericidas y esterilizantes que inhiben la DNA Girasa. Existen evidencias que con el esquema BPaL se puede curar el 95,3% de pacientes con TB RR/MDR si se acompaña de Moxifloxacin y el 90,4% de pacientes con TB PreXDR si se acompaña de Clofazimina¹⁴, un fármaco bactericida débil, pero muy buen esterilizante de acción prolongada que inhibe el crecimiento y replicación de las micobacterias a través de la formación de especies reactivas oxidativas, pero que además es capaz de inducir apoptosis de los macrófagos infectados. El esquema de tratamiento BPaL(M) se muestra en la (Figura 5).

La Bedaquilina se usa con una dosis de carga de 400 mg (4 comprimidos) al día durante 2 semanas, controlando electrocardiograma en forma semanal verificando que el intervalo QTc del ECG, no se prolongue más de 480 ms. Desde la tercera semana la dosis se reduce a 200 mg (2

comprimidos) administrados cada 48 horas Los fármacos Pa, L y M se usan en dosis de 1 comprimido diario administrados de lunes a domingo.

Consecuencias de la Tuberculosis con resistencia a la Rifampicina

La TB con resistencia a rifampicina es culpable del 13 al 25% de las muertes atribuibles a la resistencia a antimicrobianos en el mundo. El diagnóstico tardío de resistencia puede relacionarse con la propagación de casos resistentes en la comunidad ya que observamos una alta proporción de casos nuevos vírgenes a tratamiento con resistencia inicial a rifampicina. Es importante destacar la mayor letalidad de estos casos. Los desenlaces terapéuticos no son óptimos, además por la alta proporción de casos con pérdida de seguimiento probablemente asociados a esquemas de larga duración con fármacos de mayor potencial tóxico. Si a eso agregamos la menor cobertura de los tratamientos por la presencia de casos no diagnosticados, tendremos muchos casos resistentes a rifampicina circulando en la población actual^{15,16}.

Situación en Chile

Chile dispone de datos de la magnitud de la TB RR/MDR en el país desde hace casi 2 décadas. El año 2008 la proporción de casos resistentes a rifampicina era de 0,3% pero reflejaba en la mayoría de las ocasiones estudios por fracaso o fallas de la terapia estudiados en el ISP que incluían pruebas fenotípicas, ya que no se disponía

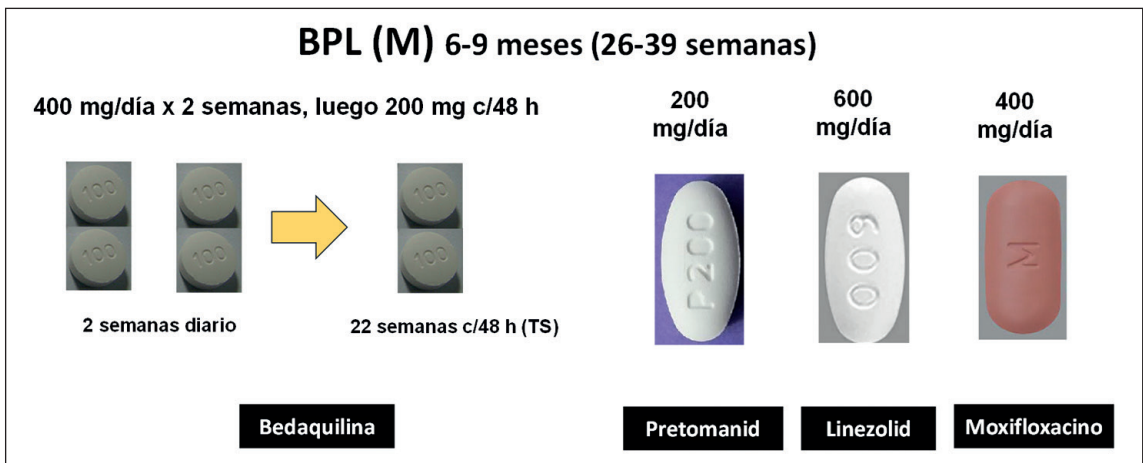


Figura 5. Tratamiento BLP, M de la tuberculosis con resistencia a Rifampicina. B: Bedaquilina; L: Linezolid P: Pretomanida; M: Moxifloxacin.

de pruebas moleculares en terreno. A partir de la vigilancia sistematizada del ISP el año 2014 se registran datos más consistentes en toda la incidencia anual. La cifra de ese año llegó a 1%. Los registros posteriores muestran un aumento progresivo de la resistencia que a partir del año 2018 fluctúa entre 2 y 2,5%. El último registro oficial es del año 2024 y es de 2,2%. (Figura 6).

En el último registro oficial del año 2023 en el país se registraron 3.150 casos totales de TB (177 son recaídas=5,6% de incidencia) y 61 casos de TB RR/MDR, casi triplicando los casos diagnosticados al inicio de la vigilancia del año 2014. (Figura 7). 51% de estos casos con resistencia a rifampicina se concentran en la Región Metropolitana⁸. El perfil de estos casos indican que el 80%

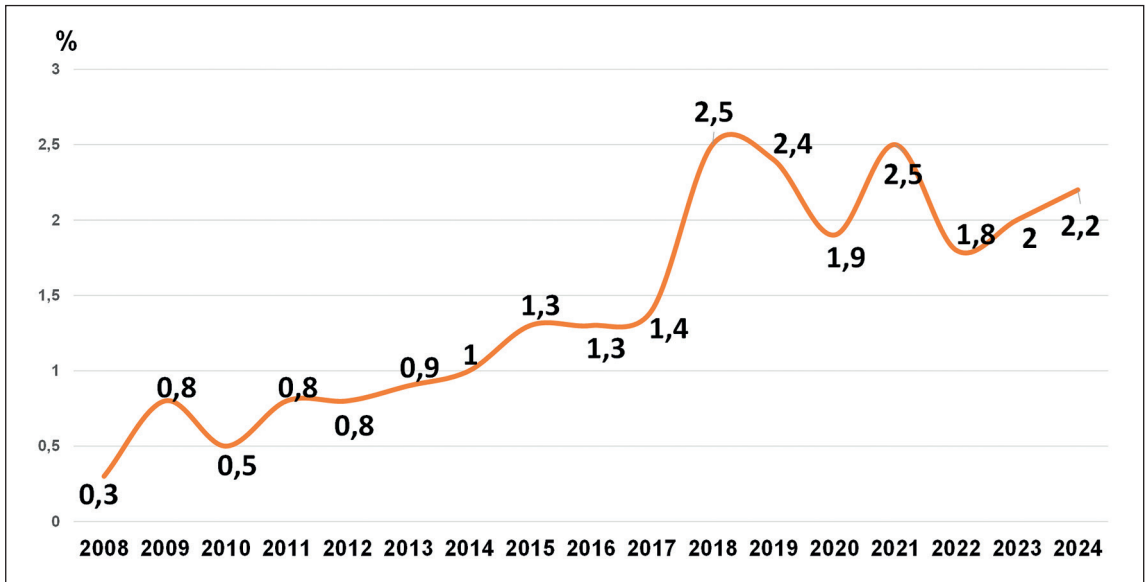


Figura 6. Vigilancia de resistencia a fármacos de esquema primario: proporción (%) de incidencia anual de tuberculosis con resistencia a Rifampicina. Chile. 2008-2024. Fuente: Instituto de Salud Pública PROCET Ministerio de Salud de Chile.

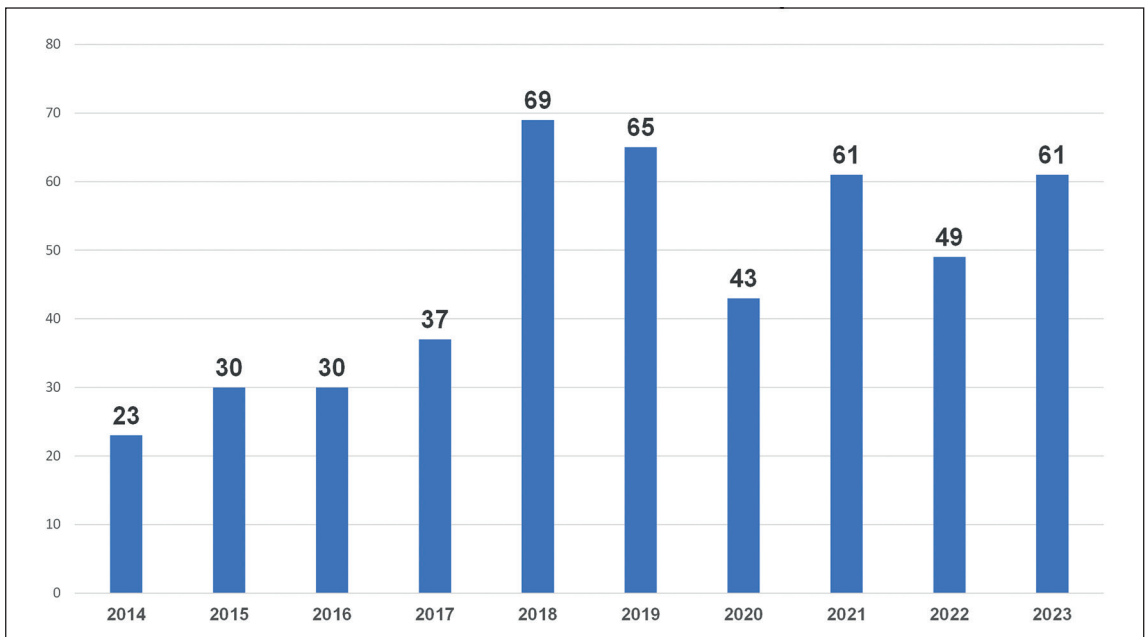


Figura 7. Número de casos de tuberculosis con resistencia a Rifampicina. Chile. 2014-2023.

son vírgenes a tratamiento, 71% son varones, la edad promedio es de 43 años, pero con un rango entre 7 y 80 años. Hay 3 menores de 15 años. El 62% son chilenos y el resto extranjeros de la región de las Américas (Perú 15%, Venezuela 11%, Haití y Ecuador 3% cada uno y Argentina, Bolivia y Colombia 1% cada uno de ellos).

PROCET, Ministerio de Salud de Chile

El programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis de Chile (PROCET) ha sustituido la baciloscopía tradicional por PMR de mayor sensibilidad y cuyos resultados están disponibles antes de 48 horas. Esto ha permitido reducir además los costosos cultivos. Desde el año 2019 estas PMR han crecido de 20.176 exámenes a 95.823 el año 2024, lo que representa un extraordinario aumento de 375%.

Aún existe una deuda pendiente respecto al éxito del tratamiento, ya que se ha informado una curación de solo 56,5% en la cohorte evaluada de casos del año 2021, con una alta proporción de casos con pérdida de seguimiento (22,6%) y de fallecidos (17,7%).

Conclusiones

La TB es la enfermedad infecciosa más mortal en estos momentos. Existe una importante condición de subdiagnóstico de casos de TB con resistencia a rifampicina por lo que una limitada proporción de estos casos ingresan a tratamiento y además el éxito de esta terapia aún es bajo, lo que no consigue eliminar adecuadamente a los vectores de transmisión de la TB especialmente la resistente a rifampicina.

A pesar de lo anterior, las PMR se están utilizando cada vez más en el mundo y el acceso a terapias acertadas se adopta en muchos países. En algunos países incluso se están desarrollando estudios de secuenciación completa del genoma de *M. Tuberculosis*, con el fin de detectar mutaciones que se encuentran fuera del área del genoma analizado por las sondas automatizadas habituales. Sin embargo, los Programas de TB, necesitan ser apoyados por los gobiernos respectivos y se deben mantener equipos técnicos capacitados y disponibles en toda la red asistencial. Esto resulta primordial. La vigilancia permanente de la susceptibilidad a los fármacos antituberculosos y el manejo integral de los pacientes, evitando gastos catastróficos en salud de la familia de los afectados son también un eje importante del control ¹⁵.

En definitiva debemos enfrentar el control de la TB resistente a rifampicina investigando y desarrollando formas de optimización de la detección y mejoras del tratamiento. Todo lo cual, contribuirá a reducir las brechas de casos no diagnosticados y a curar a los afectados, pero además se deben considerar medidas de protección como vacunas eficaces para adultos y terapias farmacológicas preventivas de infectados con cepas resistentes, solo así podremos eliminar las fuentes de transmisión comunitaria de la enfermedad^{16,17}.

Referencias bibliográficas

1. FOSTER D, COLES S, WYLLIE D, ROBINSON E, AHYOW L, COX S, et al. UKHSA National TB Unit: Guidance. Mycobacterium tuberculosis whole-genome sequencing and cluster investigation handbook. Updated 5 September 2022. United Kingdom Health Security Agency. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/tb-strain-typing-and-cluster-investigation-handbook/mycobacterium-tuberculosis-whole-genome-sequencing-and-cluster-investigation-handbook>
2. NAPIER G, CAMPINO S, PHELAN JE, CLARK TG. Large-scale genomic analysis of Mycobacterium tuberculosis reveals extent of target and compensatory mutations linked to multi-drug resistant tuberculosis. *Sci Rep.* 2023 Jan 12;13(1):623. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27516-4>
3. WHO. Catalogue of Mutations in Mycobacterium Tuberculosis Complex and their association with drug resistance. Second Edition. Geneva. World Health Organization. 2023
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-susceptible tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. Definitions. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581326/>
5. WHO. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
6. Zong K, Luo C, Zhou H, Jiang Y, Li S. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of rifampicin resistance in different regions: a meta-analysis. *BMC Microbiol.* 2019 Aug 5; 19(1):177. doi: 10.1186/s12866-019-1516-5.
7. DORMAN SE, SCHUMACHER SG, ALLAND D, NABETA P, ARMSTRONG DT, KING B, et al. Xpert MTB/RIF ultra for detection of mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 76-84.
8. MINISTERIO DE SALUD. GOBIERNO DE CHILE. Informe de Situación Epidemiológica y Operacional del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis

- 2023 Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Departamento de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/08/2024.08.22_INFORME-TUBERCULOSIS-2023.pdf
9. COLL P, GARCÍA DE VIEDMA D. Epidemiología de la Tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36(4):233-40.
 10. WHO. Status update: reaching the targets in the political declaration of the United Nations General Assembly High-level Meeting on the fight against tuberculosis. September 2023.
 11. CONRADIE F, DIACON AH, NGUBANE N, HOWELL P, EVERITT D, CROOK AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 893-902
 12. OMS. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Actualización 2022.
 13. OCCHINERI S, MATUCCI T, RINDI L, TISEO G, FALCONE M, RICCARDI N, et al. Pretomanid for tuberculosis treatment: an update for clinical purposes. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022; 3: 100128. doi: 10.1016/j.crphar.2022.100128.
 14. SINHA A, KLEBE R, REKART ML, ALVAREZ JL, SKRAHINA A, YATSKEVICH N, et al The Effectiveness and Safety of Bedaquiline, Pretomanid and Linezolid (BPaL)-Based Regimens for Rifampicin-Resistant Tuberculosis in Non-Trial Settings-A prospective Cohort Study in Belarus and Uzbekistan. *Clin Infect Dis.* 2025 Nov 6;81(4):838-45.
 15. FARHAT M, COX H, GHANEM M, DENKINGER CM, RODRIGUES C, ABD EL AZIZ MS, et al. Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern. *Nat Rev Microbiol.* 2024 Oct;22(10):617-635. doi: 10.1038/s41579-024-01025-1.
 16. 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.* 2022 Jul; 22(7):e191-6.
 17. CHIN KL, ANIBARRO L, CHANG ZY, PALASUBERNIAM P, MUSTAPHA ZA, SARMIENTO ME, et al. Impacts of MDR/XDR-TB on the global tuberculosis epidemic: Challenges and opportunities. *Curr Res Microb Sci.* 2024 Oct 19;7:100295. doi: 10.1016/j.crmicr.2024.100295.

Correspondencia a:
Dr. Carlos Peña Mantinetti
Hospital Clínico San Borja Arriarán.
Programa de Tuberculosis, SSMCentral.
Email: carpemanti@gmail.com