

Research Article

Resistencia adquirida durante el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente: revisión y metaanálisis

Resistance Acquired During Treatment for Drug-Resistant Tuberculosis: A Review and Meta-Analysis



Coello-Llerena, María Fernanda ¹

<https://orcid.org/0000-0002-6423-2922>



mcoello@uteq.edu.ec



Ecuador, Quevedo, Universidad Técnica Estatal de Quevedo.



Benítez-Navarrete, Paola Maribel ³

<https://orcid.org/0000-0001-8955-033X>



pbenitez@uteq.edu.ec



Ecuador, Quevedo, Universidad Técnica Estatal de Quevedo.



Moreira-Flores, Mariuxi Magdalena ²

<https://orcid.org/0000-0002-5997-1413>



mmoreiraf@uteq.edu.ec



Ecuador, Quevedo, Universidad Técnica Estatal de Quevedo.



Pacheco-Cabrera, Carmen Alejandrina ⁴

<https://orcid.org/0009-0003-7197-5251>



cpachecoc2@uteq.edu.ec



Ecuador, Quevedo, Universidad Técnica Estatal de Quevedo.

Autor de correspondencia ¹



DOI / URL: <https://doi.org/10.69484/rcz/v5/n3/231>

Resumen: La resistencia adquirida durante el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente puede comprometer la eficacia de medicamentos esenciales, por lo que se analizó su frecuencia con énfasis en bedaquilina. Se realizó una revisión bibliográfica estructurada y un metaanálisis de estudios publicados entre 2016 y julio de 2026. Se incluyeron 30 artículos originales; el análisis principal integró 3 estudios, 991 pacientes evaluables y 22 eventos. La resistencia adquirida a bedaquilina fue de 2,23 % en cohortes programáticas y alcanzó 34,21 % en poblaciones de alto riesgo o fracaso terapéutico; para linezolid, la estimación agrupada fue 24,50 %. El análisis exploratorio mostró elevada heterogeneidad entre poblaciones, lo que evidencia la influencia del contexto clínico y terapéutico. La resistencia fue baja en condiciones programáticas, pero aumentó ante fracaso terapéutico, persistencia microbiológica, exposición previa o disponibilidad limitada de medicamentos activos, destacando la importancia del seguimiento microbiológico y de regímenes con suficiente actividad terapéutica.

Palabras clave: susceptibilidad, microbiología, epidemiología, terapéutica, heterogeneidad.

Recibido: 12/Ago/2026

Aceptado: 07/Sep/2026

Publicado: 30/Sep/2026

Cita: Coello-Llerena, M. F., Moreira-Flores, M. M., Benítez-Navarrete, P. M., & Pacheco-Cabrera, C. A. (2026). Resistencia adquirida durante el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente: revisión y metaanálisis. *Revista Científica Zambos*, 5(3), 400-417. <https://doi.org/10.69484/rcz/v5/n3/231>

Ecuador, Santo Domingo, La Concordia

Universidad Técnica Luis Vargas Torres de Esmeraldas – Sede Santo Domingo

Revista Científica Zambos (RCZ)

<https://revistaczambos.utelvtsd.edu.ec>

© 2026. Este artículo es un documento de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la **Licencia Creative Commons, Atribución-NoComercial 4.0 Internacional**.



Abstract:

Resistance acquired during treatment for drug-resistant tuberculosis can compromise the efficacy of essential medications; therefore, its frequency was analyzed with a focus on bedaquiline. A structured literature review and a meta-analysis of studies published between 2016 and July 2026 were conducted. Thirty original articles were included; the primary analysis comprised 3 studies, 991 evaluable patients, and 22 events. Acquired resistance to bedaquiline was 2.23% in program-based cohorts and reached 34.21% in high-risk populations or those with treatment failure; for linezolid, the pooled estimate was 24.50%. The exploratory analysis revealed high heterogeneity among populations, highlighting the influence of the clinical and therapeutic context. Resistance was low in program settings but increased in cases of treatment failure, microbiological persistence, prior exposure, or limited availability of active drugs, underscoring the importance of microbiological monitoring and regimens with sufficient therapeutic activity.

Keywords: susceptibility, microbiology, epidemiology, therapeutics, heterogeneity.

1. Introducción

La tuberculosis farmacorresistente continúa siendo una de las formas más complejas de tuberculosis por la limitada disponibilidad de fármacos plenamente activos, la duración del tratamiento y la posibilidad de resultados desfavorables. La incorporación de bedaquilina modificó el abordaje terapéutico al favorecer esquemas totalmente orales y mejorar la conversión microbiológica y el éxito del tratamiento en pacientes con enfermedad resistente (Wang et al., 2021). En contextos de alta carga, su inclusión se ha asociado con mayores tasas de curación y menor mortalidad frente a regímenes sin este fármaco (Chesov et al., 2021). Sin embargo, la efectividad de los nuevos agentes depende de preservar su actividad dentro de combinaciones capaces de impedir la selección de poblaciones resistentes (Hwang et al., 2021).

La bedaquilina ocupa una posición central en los regímenes actuales para tuberculosis farmacorresistente, pero su expansión también ha hecho más visible la resistencia basal y la resistencia que emerge durante el tratamiento. Una síntesis reciente estimó que ambos fenómenos, aunque de frecuencia relativamente baja en conjunto, ya están documentados en distintos escenarios clínicos (Perumal et al., 2023). En ensayos con esquemas que contienen bedaquilina, pretomanid y linezolid se han identificado eventos adquiridos poco frecuentes, asociados en algunos casos con adherencia deficiente o resistencia previa (Timm et al., 2023). Paralelamente, la vigilancia genómica ha evidenciado expansión y transmisión de cepas con resistencia a bedaquilina en regiones de elevada carga de tuberculosis farmacorresistente (Barilar et al., 2024).

La aparición de resistencia durante el tratamiento adquiere especial relevancia cuando ocurre en pacientes previamente expuestos a los fármacos de mayor potencia. En

India, la resistencia a bedaquilina entre personas con exposición previa se relacionó con resultados terapéuticos desfavorables y con perfiles de resistencia más complejos (Singla et al., 2025). En Moldova, el fracaso terapéutico se acompañó de adquisición de resistencia a fluoroquinolonas, bedaquilina y linezolid, mostrando que la pérdida simultánea de medicamentos clave puede comprometer seriamente las opciones posteriores (Chesov et al., 2026). La resistencia adquirida a linezolid también ha mostrado heterogeneidad genotípica y discrepancias entre genotipo y fenotipo, lo que añade dificultad a su detección e interpretación clínica (Zhou et al., 2026).

La transición hacia regímenes más cortos y completamente orales ha demostrado que es posible reducir la duración del tratamiento sin renunciar a una elevada eficacia en determinadas poblaciones con tuberculosis farmacorresistente (Nyang'wa et al., 2022). Asimismo, los esquemas cortos con bedaquilina han mostrado mejores resultados a largo plazo que alternativas basadas en fármacos inyectables, respaldando su incorporación en la práctica programática (Ndjeka et al., 2022). Este avance exige mantener una vigilancia microbiológica adecuada de los nuevos agentes, porque incluso medicamentos incorporados más recientemente pueden presentar resistencia basal o cambios de susceptibilidad durante el seguimiento, como se ha documentado para delamanid en cohortes multicéntricas (Shu et al., 2026).

La evidencia disponible no muestra una frecuencia uniforme de resistencia adquirida, ya que las estimaciones dependen del fármaco, la población estudiada, el antecedente terapéutico y la selección de pacientes con fracaso o persistencia del cultivo. Los ensayos clínicos con regímenes altamente activos han comunicado pocos eventos de resistencia adquirida a bedaquilina y ausencia de eventos para linezolid en determinados conjuntos de participantes (Timm et al., 2023). En contraste, cohortes centradas en fracaso terapéutico han documentado proporciones mayores de resistencia adquirida a linezolid, mientras que los análisis agrupados de bedaquilina muestran variación entre resistencia basal y emergente según el contexto clínico (Zhou et al., 2026; Perumal et al., 2023).

Ante esta variabilidad, el estudio tuvo como objetivo analizar la resistencia adquirida a fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, con énfasis en bedaquilina, mediante una revisión bibliográfica estructurada y metaanálisis de proporciones. Se incorporaron análisis de sensibilidad, poblaciones de alto riesgo, otros medicamentos de interés y la evaluación de la variación temporal, con el propósito de estimar la magnitud y consistencia de la resistencia adquirida en distintos contextos clínicos.

2. Metodología

Búsqueda y selección de los estudios

Se realizó una revisión bibliográfica estructurada con metaanálisis para analizar la resistencia adquirida a fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis

farmacorresistente, incluyendo poblaciones con tuberculosis resistente a múltiples fármacos y resistente a rifampicina. La búsqueda consideró artículos publicados entre 2016 y julio de 2026 y se efectuó principalmente en PubMed/MEDLINE, complementada mediante la revisión de referencias de los estudios identificados y la verificación de las publicaciones en PubMed Central y en los sitios web de las respectivas editoriales. Se emplearon términos relacionados con tuberculosis farmacorresistente, pre-XDR-TB, XDR-TB, resistencia adquirida y los principales fármacos utilizados en su tratamiento, entre ellos bedaquilina, linezolid, clofazimina, delamanid, pretomanid y fluoroquinolonas.

Se incluyeron estudios originales realizados en pacientes con tuberculosis farmacorresistente que proporcionaran información cuantitativa sobre susceptibilidad a los medicamentos evaluados. Se excluyeron revisiones, metaanálisis, editoriales, reportes de casos aislados, estudios exclusivamente *in vitro* o en animales y publicaciones sin información suficiente para establecer el número de pacientes evaluados o los eventos de resistencia. El proceso de búsqueda, revisión y depuración permitió conformar una matriz definitiva de 30 artículos originales, clasificados según diseño, población, medicamento evaluado, tipo de resistencia y disponibilidad de información para el análisis cuantitativo.

Extracción y clasificación de la información

De cada artículo se registraron autor y año de publicación, país, diseño del estudio, periodo de seguimiento, tamaño de la población, clasificación de la tuberculosis farmacorresistente, medicamento evaluado, método de prueba de susceptibilidad, número de pacientes evaluables, resistencia basal, eventos de resistencia adquirida, alteraciones genéticas asociadas y resultados terapéuticos cuando estuvieron disponibles.

La resistencia adquirida se definió como la aparición de resistencia durante el seguimiento en pacientes considerados susceptibles al medicamento al inicio del tratamiento. Para cada estudio, el numerador correspondió al número de pacientes que desarrollaron resistencia y el denominador al número de pacientes inicialmente susceptibles que disponían de una prueba posterior de susceptibilidad evaluable. Los casos con resistencia identificada antes del tratamiento fueron clasificados como resistencia basal y no se contabilizaron como eventos adquiridos.

Cuando los estudios utilizaron secuenciación genómica para diferenciar evolución de la cepa original de reinfección, los episodios atribuidos a una nueva cepa resistente no se registraron como resistencia adquirida. De igual manera, los incrementos de la concentración mínima inhibitoria se mantuvieron como reducción de susceptibilidad cuando no se documentó que el aislamiento hubiera alcanzado el criterio definido de resistencia. También se revisó la posible superposición de poblaciones entre publicaciones procedentes de los mismos centros o periodos de reclutamiento, evitando considerar simultáneamente como independientes aquellas cohortes con posible duplicación.

Conformación de los análisis

La bedaquilina presentó la mayor disponibilidad de estudios con seguimiento longitudinal y datos cuantitativos comparables, por lo que constituyó el análisis principal. Este modelo estuvo conformado por tres estudios, correspondientes a Kempker et al. (2020), Liu et al. (2021) e Ismail et al. (2022), que en conjunto aportaron 991 pacientes evaluables y 22 eventos de resistencia adquirida.

Los estudios en los que la población había sido seleccionada por fracaso terapéutico, persistencia del cultivo o elevado riesgo de resistencia se analizaron de manera independiente, debido a las diferencias en las características de los participantes respecto de las cohortes incluidas en el modelo principal. Adicionalmente, se realizó un análisis exploratorio con 10 estimaciones de resistencia adquirida a bedaquilina para examinar la variabilidad existente entre los estudios disponibles.

Los medicamentos distintos de bedaquilina se evaluaron de forma separada. Se realizó una estimación agrupada para linezolid al disponerse de dos estudios cuantitativamente comparables, mientras que clofazimina, fluoroquinolonas y delamanid se mantuvieron como análisis individuales cuando el número de estudios o la definición del desenlace no permitió una combinación estadística adecuada.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en R versión 4.5.2, mediante el paquete metafor versión 5.2-1, con apoyo de readxl, dplyr y writexl para la importación, organización y exportación de los datos. Para cada estudio se calculó la proporción de resistencia adquirida y su intervalo de confianza del 95 %.

La estimación agrupada principal se obtuvo mediante un modelo de efectos aleatorios, empleando transformación logit de las proporciones y estimación de la varianza entre estudios mediante máxima verosimilitud restringida (REML). Como procedimiento complementario se ajustó un modelo lineal generalizado mixto binomial con enlace logit (GLMM), con el propósito de comprobar la consistencia de la estimación obtenida. Los modelos utilizaron como numerador los eventos de resistencia y como denominador los pacientes evaluables, y las estimaciones finales fueron reconvertidas a la escala original de proporciones para su presentación.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q de Cochran, el estadístico I^2 y la varianza entre estudios τ^2 . Cuando fue posible, se calcularon intervalos de predicción del 95 %. Las estimaciones individuales y agrupadas se representaron mediante forest plots.

Análisis de sensibilidad y análisis complementarios

La estabilidad del modelo principal se examinó mediante un análisis *leave-one-out*, en el que la estimación agrupada se recalculó después de retirar sucesivamente cada estudio. También se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de

posibles poblaciones superpuestas, incluyendo un escenario alternativo en el que Pai et al. (2022) substituyó a Ismail et al. (2022).

Las cohortes correspondientes a pacientes con alto riesgo, persistencia microbiológica o fracaso terapéutico se analizaron mediante un modelo separado. Para el conjunto exploratorio de bedaquilina se calculó una estimación global mediante efectos aleatorios. Al disponerse de 10 estimaciones, se evaluó la posible asimetría mediante gráfico de embudo y prueba de regresión de Egger. Finalmente, se realizó una meta-regresión utilizando el año de publicación como moderador para explorar la existencia de una tendencia temporal en la proporción de resistencia adquirida.

3. Resultados

3.1. Metaanálisis principal de resistencia adquirida a bedaquilina

El análisis principal reunió tres estudios con 991 pacientes evaluables y 22 eventos de resistencia adquirida a bedaquilina. La frecuencia observada fue baja y similar entre los estudios: Kempker et al. (2020) registró 1 evento entre 64 pacientes (1,56 %; IC 95 % exacto: 0,04–8,40 %), Liu et al. (2021) identificó 5 eventos entre 232 pacientes (2,16 %; IC 95 %: 0,70–4,96 %) e Ismail et al. (2022) reportó 16 eventos entre 695 pacientes (2,30 %; IC 95 %: 1,32–3,71 %). En términos absolutos, Ismail et al. aportó la mayor cantidad de eventos y el mayor denominador, mientras que las estimaciones puntuales de los tres estudios permanecieron concentradas entre 1,56 % y 2,30 % (Tabla 1).

Tabla 1
Estudios incluidos en el metaanálisis principal de resistencia adquirida a bedaquilina

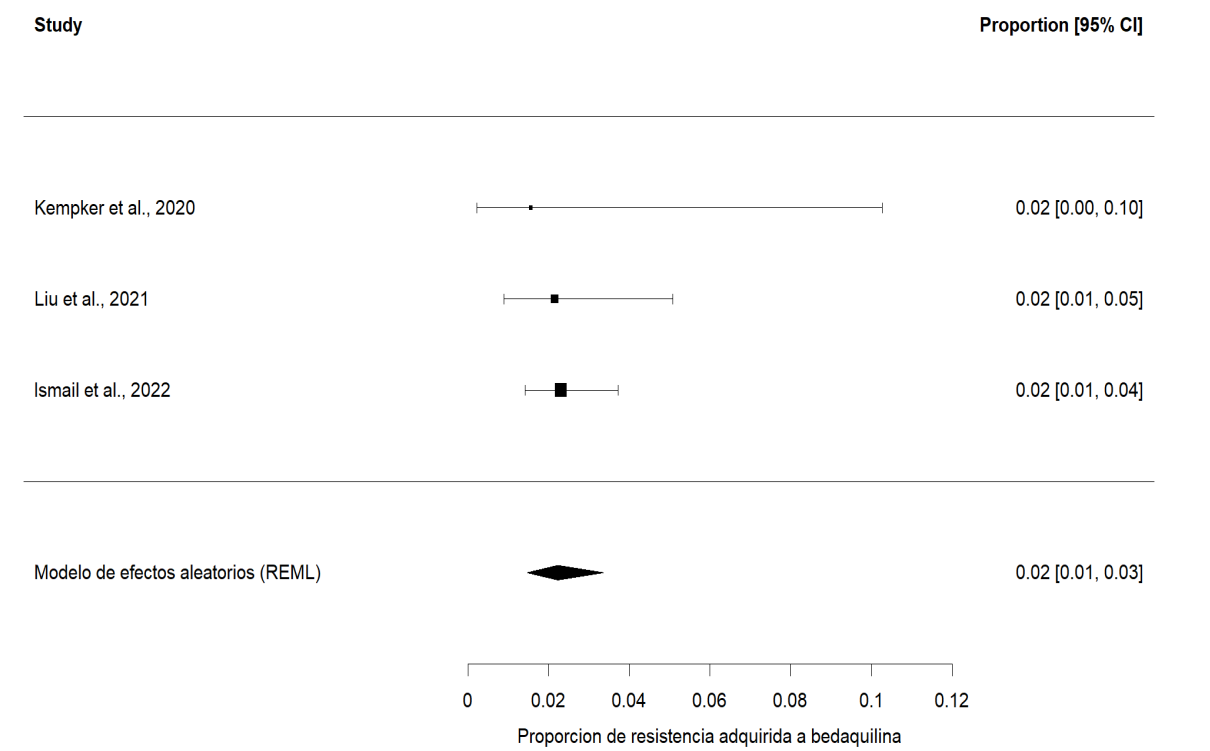
Estudio	País	Diseño	Eventos / N	Proporción (%)	IC 95 % exacto
Kempker et al., 2020	Georgia	Cohorte observacional prospectiva	1 / 64	1,56	0,04–8,40
Liu et al., 2021	China	Cohorte multicéntrica retrospectiva	5 / 232	2,16	0,70–4,96
Ismail et al., 2022	Sudáfrica	Vigilancia nacional con componente longitudinal	16 / 695	2,30	1,32–3,71

Nota: IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %. Los intervalos por estudio corresponden a intervalos binomiales exactos (Autores, 2026).

La estimación agrupada mediante el modelo de efectos aleatorios REML fue 2,23 % (IC 95 %: 1,47–3,36 %), valor prácticamente idéntico al obtenido con el modelo GLMM, que fue 2,22 % (IC 95 %: 1,47–3,35 %). La prueba Q de Cochran no mostró variación estadísticamente detectable entre los estudios (Q = 0,152; p = 0,927), y tanto I² como τ² fueron iguales a 0. En el forest plot, las tres estimaciones se ubicaron alrededor de 0,02 y sus intervalos de confianza se superpusieron ampliamente; el diamante del

efecto combinado se concentró entre aproximadamente 0,01 y 0,03, en concordancia con la estimación agrupada del modelo REML (Figura 1).

Figura 1
Forest plot del metaanálisis principal de resistencia adquirida a bedaquilina mediante modelo de efectos aleatorios REML



Nota: (Autores, 2026).

3.2. Análisis de sensibilidad y estabilidad de la estimación

La comparación entre modelos y escenarios de sensibilidad mostró que la estimación principal permaneció dentro de un intervalo estrecho cuando se modificó la composición de los estudios programáticos. El modelo REML estimó 2,23 % y el GLMM 2,22 %. Al excluir los registros marcados por posible solapamiento, la proporción agrupada fue 2,04 % (IC 95 %: 0,92–4,47 %), mientras que la sustitución de Ismail et al. (2022) por Pai et al. (2022) produjo una estimación de 2,61 % (IC 95 %: 1,45–4,66 %). En estos escenarios, I^2 se mantuvo en 0 %, en contraste con el análisis exploratorio global, que alcanzó 7,59 % y presentó heterogeneidad elevada ($I^2 = 92,11$ %). El subgrupo de alto riesgo y el análisis secundario de linezolid mostraron proporciones agrupadas claramente superiores a las observadas en el modelo programático principal (Tabla 2).

Tabla 2
Modelos agrupados y análisis de sensibilidad

Análisis	k	Proporción agrupada, % (IC 95 %)	PI 95 %, %	I², %	p(Q)
REML principal	3	2,23 (1,47–3,36)	1,47–3,36	0,00	0,927
GLMM principal	3	2,22 (1,47–3,35)	1,47–3,35	0,00	—

Sensibilidad: sin solapamiento marcado	2	2,04 (0,92–4,47)	0,92–4,47	0,00	0,767
Sensibilidad: Pai en lugar de Ismail	3	2,61 (1,45–4,66)	1,45–4,66	0,00	0,632
Subgrupo de alto riesgo / fracaso	3	34,21 (25,74–43,83)	25,74–43,83	0,00	0,385
Análisis exploratorio global BDQ	10	7,59 (3,07–17,56)	0,42–61,65	92,11	<0,001
Análisis secundario de linezolid	2	24,50 (12,88–41,59)	9,16–51,08	58,50	0,121

Nota: k: número de estudios; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; PI 95 %: intervalo de predicción del 95 %; I²: heterogeneidad; p(Q): valor p de la prueba Q de Cochran. El GLMM no proporcionó Q en la salida utilizada (Autores, 2026).

El análisis leave-one-out confirmó que ningún estudio individual modificó de forma marcada la magnitud del efecto agrupado. Al retirar Kempker et al. (2020), la proporción fue 2,27 % (IC 95 %: 1,48–3,45 %); al excluir Liu et al. (2021), 2,25 % (IC 95 %: 1,40–3,59 %); y al retirar Ismail et al. (2022), 2,04 % (IC 95 %: 0,92–4,47 %). La amplitud máxima entre las tres estimaciones resultantes fue de 0,23 puntos porcentuales y, en todos los escenarios, I² permaneció en 0 %, por lo que la estimación agrupada se mantuvo alrededor del 2 % independientemente del estudio eliminado (Tabla 3).

Tabla 3

Análisis leave-one-out del modelo principal

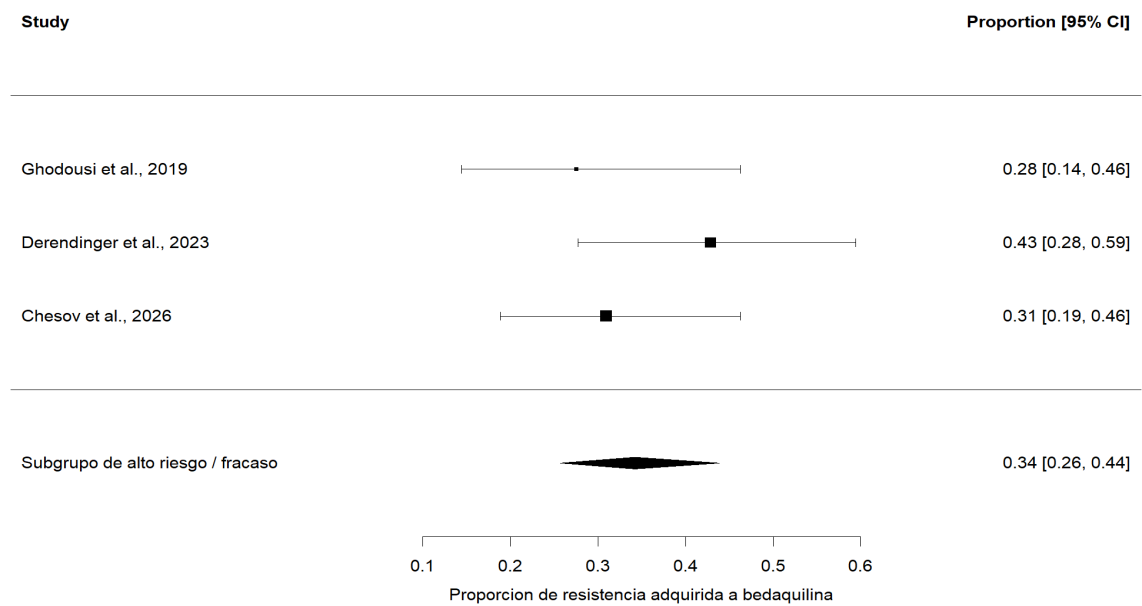
Estudio excluido	k	Proporción agrupada (%)	IC 95 % (%)	I ² (%)
Kempker et al., 2020	2	2,27	1,48–3,45	0,00
Liu et al., 2021	2	2,25	1,40–3,59	0,00
Ismail et al., 2022	2	2,04	0,92–4,47	0,00

Nota: (Autores, 2026).

3.3. Resistencia adquirida en poblaciones de alto riesgo o fracaso terapéutico

En las poblaciones seleccionadas por persistencia de cultivo, alto riesgo o fracaso terapéutico, las proporciones de resistencia adquirida a bedaquilina fueron sustancialmente mayores que las observadas en el análisis principal. Ghodousi et al. (2019) registró 8 eventos entre 29 pacientes (27,59 %), Derendinger et al. (2023) 15 eventos entre 35 pacientes (42,86 %) y Chesov et al. (2026) 13 eventos entre 42 pacientes (30,95 %). La estimación agrupada fue 34,21 % (IC 95 %: 25,74–43,83 %). Las tres estimaciones individuales se ubicaron entre 0,28 y 0,43 y sus intervalos de confianza mostraron un grado amplio de superposición. El modelo no detectó heterogeneidad entre estos tres estudios (Q = 1,908; p = 0,385; I² = 0 %; τ^2 = 0), y el diamante del efecto combinado quedó centrado en una proporción cercana a 0,34 (Figura 2).

Figura 2
Forest plot de resistencia adquirida a bedaquilina en estudios con poblaciones de alto riesgo, persistencia de cultivo o fracaso terapéutico

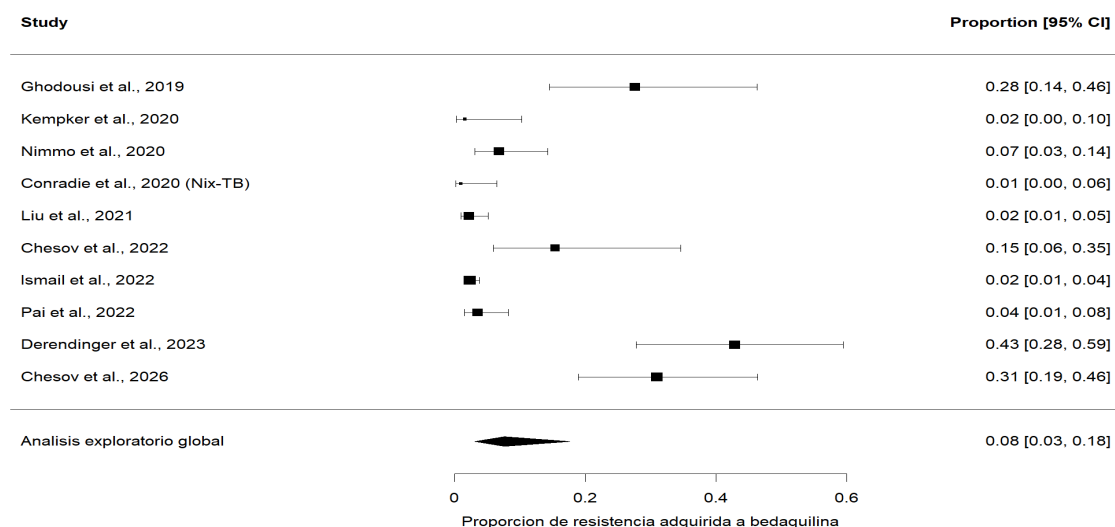


Nota: (Autores, 2026).

3.4. Análisis exploratorio global de bedaquilina

El análisis exploratorio global incorporó 10 estimaciones y mostró una amplitud considerable en las proporciones observadas. Los valores más bajos correspondieron a Conradie et al. (2020) con 0,94 %, Kempker et al. (2020) con 1,56 %, Liu et al. (2021) con 2,16 % e Ismail et al. (2022) con 2,30 %. Pai et al. (2022) presentó 3,52 %, Nimmo et al. (2020) 6,74 % y Chesov et al. (2022) 15,38 %. Las proporciones más elevadas se observaron en Ghodousi et al. (2019), con 27,59 %, Chesov et al. (2026), con 30,95 %, y Derendinger et al. (2023), con 42,86 %. Esta distribución produjo una estimación agrupada de 7,59 % (IC 95 %: 3,07–17,56 %) y un intervalo de predicción del 95 % de 0,42–61,65 % (Figura 3).

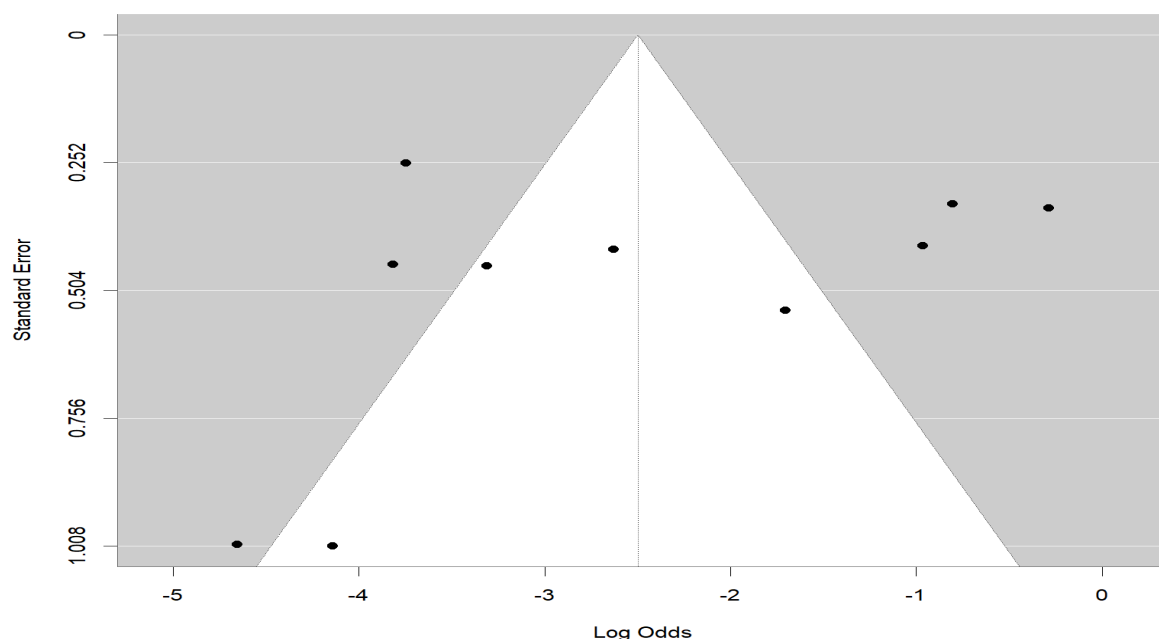
La dispersión de las estimaciones del análisis global se reflejó en una heterogeneidad elevada: $Q = 124,732$ con $p < 0,001$, $I^2 = 92,11 \%$ y $\tau^2 = 2,066$. En el forest plot se aprecia que los estudios con proporciones próximas al 2 % se concentran en el extremo inferior de la escala, mientras que los estudios de poblaciones seleccionadas por fracaso o persistencia de cultivo se desplazan hacia valores superiores. El diamante de la estimación global quedó situado alrededor de 0,08 y fue considerablemente más amplio que el del modelo principal, de acuerdo con el intervalo de confianza agrupado de 3,07 % a 17,56 % (Figura 3).

Figura 3*Forest plot del análisis exploratorio global de resistencia adquirida a bedaquilina*

Nota: (Autores, 2026).

3.5. Asimetría del gráfico de embudo y meta-regresión temporal

El gráfico de embudo correspondiente a las 10 estimaciones del análisis exploratorio mostró una dispersión amplia de los estudios en la escala de log odds y del error estándar, con observaciones ubicadas a ambos lados de la línea central y una mayor separación entre las estimaciones de menor precisión. La prueba de Egger obtuvo $z = -1,693$ y $p = 0,091$; por tanto, la prueba no alcanzó el nivel de significación estadística de 0,05 para asimetría del gráfico de embudo (Figura 4).

Figura 4*Gráfico de embudo del análisis exploratorio global de resistencia adquirida a bedaquilina.*

Nota: (Autores, 2026).

La meta-regresión que incorporó el año del estudio produjo un coeficiente $\beta = 0,326$ en escala logit, con error estándar de 0,242, $z = 1,346$ y $p = 0,178$. El signo positivo del coeficiente correspondió a una pendiente ascendente en la escala del modelo; sin embargo, el valor p fue superior a 0,05, por lo que la asociación lineal entre año y magnitud de la resistencia adquirida no alcanzó significación estadística en el conjunto exploratorio analizado. Los resultados de la prueba de Egger y de la meta-regresión se presentan de forma conjunta (Tabla 4).

Tabla 4
Evaluación de asimetría y asociación temporal

Análisis	Estimador	EE	Estadístico	p
Prueba de Egger	—	—	$z = -1,693$	0,091
Meta-regresión por año	$\beta = 0,326$	0,242	$z = 1,346$	0,178

Nota: EE: error estándar. La meta-regresión se expresó en la escala logit utilizada por el modelo (Autores, 2026).

3.6. Análisis secundario de otros fármacos

Entre los fármacos distintos de bedaquilina, linezolid fue el único con dos estimaciones cuantitativas de resistencia adquirida que permitieron obtener una medida agrupada. Chesov et al. (2026) registró 6 eventos entre 36 pacientes (16,67 %), mientras que Zhou et al. (2026) reportó 19 eventos entre 61 pacientes (31,15 %). La proporción agrupada fue 24,50 % (IC 95 %: 12,88–41,59 %), con intervalo de predicción de 9,16–51,08 %, $Q = 2,410$, $p = 0,121$, $I^2 = 58,50$ % y $\tau^2 = 0,195$. Para clofazimina se dispuso de una estimación de 8/94 (8,51 %) y para fluoroquinolonas de 4/16 (25,00 %); al existir una sola estimación para cada fármaco, no se calculó una proporción agrupada. En delamanid, el registro disponible correspondió a 11/81 (13,58 %) con aumento de susceptibilidad reducida por incremento de MIC, endpoint que no fue clasificado como resistencia adquirida estricta en la base analítica (Tabla 5).

Tabla 5
Resultados cuantitativos de los análisis secundarios por fármaco

Fármaco	Estudio	Eventos / N	Proporción (%)	Resultado agrupado / observación
Linezolid	Chesov et al., 2026	6 / 36	16,67	Una estimación; sin agrupación
Linezolid	Zhou et al., 2026	19 / 61	31,15	24,50 % (IC 95 %: 12,88–41,59); $I^2 = 58,50$ %
Clofazimina	Liu et al., 2021	8 / 94	8,51	Una estimación; sin agrupación
Fluoroquinolonas	Chesov et al., 2026	4 / 16	25,00	Una estimación; sin agrupación
Delamanid	Shu et al., 2026	11 / 81	13,58	Aumento $\geq 2\times$ de MIC; no resistencia adquirida estricta

Nota: MIC: concentración mínima inhibitoria. El valor de delamanid corresponde a reducción de susceptibilidad definida por incremento de MIC y no se integró como resistencia adquirida estricta (Autores, 2026).

4. Discusión

La resistencia adquirida a bedaquilina se mantuvo en una frecuencia relativamente baja cuando se analizaron cohortes comparables de pacientes inicialmente susceptibles y con seguimiento microbiológico. La estimación agrupada se situó alrededor del 2 % y presentó escasa variación entre los estudios incluidos en el modelo principal. Perumal et al. (2023) obtuvieron una frecuencia cercana en su metaanálisis de resistencia emergente a bedaquilina, mientras que Liu et al. (2021) documentaron una proporción reducida de adquisición durante el tratamiento en una cohorte multicéntrica china. Ismail et al. (2022) también identificaron resistencia desarrollada durante la exposición, aunque con una frecuencia limitada respecto del total de pacientes evaluados. La coincidencia entre estas estimaciones indica que la aparición de resistencia no constituye el desenlace predominante durante tratamientos adecuadamente acompañados, aun cuando su relevancia clínica sea considerable por afectar uno de los fármacos centrales frente a MDR/RR-TB.

La estabilidad del modelo principal frente a la exclusión sucesiva de estudios y a los distintos escenarios de sensibilidad reduce la posibilidad de que la estimación obtenida dependa de una cohorte particular. Pai et al. (2022) señalaron que una dificultad importante para cuantificar la resistencia adquirida en condiciones programáticas radica en la disponibilidad incompleta de pruebas de susceptibilidad antes y después de la exposición a bedaquilina. Kempker et al. (2020) mostraron igualmente la necesidad de un seguimiento microbiológico adecuado para establecer cambios de susceptibilidad durante el tratamiento. Chesov et al. (2022) añadieron un componente relevante al demostrar, mediante aislados pareados y caracterización genética, que la diferenciación entre evolución de la cepa inicial y reinfección evita atribuir erróneamente determinados episodios a adquisición de resistencia.

La situación fue distinta entre pacientes seleccionados por persistencia microbiológica o fracaso terapéutico, donde la resistencia adquirida a bedaquilina alcanzó una magnitud considerablemente mayor que en las cohortes programáticas. Derendinger et al. (2023) describieron una elevada frecuencia de ganancia de resistencia entre pacientes que permanecían con cultivos positivos después de varios meses de tratamiento y relacionaron este comportamiento con resistencia basal a fluoroquinolonas, exposición a clofazimina y disponibilidad limitada de medicamentos efectivos. Ghodousi et al. (2019) documentaron asimismo la aparición de mutaciones en *Rv0678* durante tratamientos fallidos y su relación con resistencia cruzada a clofazimina. Singla et al. (2025) encontraron una mayor presencia de resistencia entre pacientes previamente expuestos a bedaquilina, acompañada de una frecuencia superior de desenlaces desfavorables.

La capacidad del régimen completo para mantener presión antimicrobiana suficiente parece decisiva para proteger la actividad de bedaquilina. Timm et al. (2023), al evaluar cuatro ensayos con esquemas que contenían pretomanid, identificaron pocos episodios de resistencia adquirida a bedaquilina y relacionaron dos de ellos con

adherencia deficiente. Nyang'wa et al. (2024) demostraron que los esquemas orales cortos basados en combinaciones de fármacos potentes pueden alcanzar una elevada eficacia terapéutica, mientras que Ndjeka et al. (2022) observaron resultados favorables con regímenes cortos que incorporaban bedaquilina en condiciones programáticas. Desde esta perspectiva, el riesgo de selección de variantes resistentes parece depender no solo de la exposición individual al medicamento, sino también de la cantidad y actividad de los demás componentes del tratamiento.

La amplia dispersión observada en el análisis exploratorio refleja las diferencias clínicas y epidemiológicas entre las poblaciones integradas. La incorporación simultánea de cohortes programáticas, pacientes persistentemente positivos, casos con fracaso y sujetos previamente expuestos produjo una heterogeneidad elevada, por lo que una única estimación agrupada no representa de manera adecuada todos los escenarios de uso de bedaquilina. Barilar et al. (2024) documentaron en Mozambique la expansión de cepas resistentes y patrones genómicos compatibles con transmisión, mientras que Nimmo et al. (2020) identificaron múltiples emergencias de variantes relacionadas con resistencia a bedaquilina y clofazimina. Ismail et al. (2022) mostraron también que la resistencia detectada en una población puede corresponder tanto a adquisición durante el tratamiento como a circulación de cepas previamente resistentes, procesos que requieren interpretaciones epidemiológicas diferentes.

La meta-regresión no aportó evidencia suficiente para sostener un incremento lineal de la resistencia adquirida con el año de publicación, y la prueba de Egger tampoco mostró asimetría estadísticamente significativa. La interpretación de ambas pruebas debe mantenerse prudente debido al número limitado de estimaciones y a la elevada heterogeneidad del análisis exploratorio. Perumal et al. (2023) destacaron una considerable variabilidad entre regiones y poblaciones al sintetizar la resistencia basal y emergente a bedaquilina. Pai et al. (2022) encontraron frecuencias reducidas dentro de una amplia cohorte programática sudafricana, mientras que Chesov et al. (2026) registraron proporciones mucho mayores entre pacientes con fracaso terapéutico. La evidencia disponible parece describir, por tanto, una distribución condicionada por el contexto clínico y la composición del régimen más que una progresión temporal uniforme.

La resistencia adquirida a linezolid presentó una magnitud mayor en las cohortes seleccionadas por fracaso terapéutico que la observada en ensayos clínicos con regímenes altamente activos. Zhou et al. (2026) describieron resistencia desarrollada durante el tratamiento y una marcada heterogeneidad molecular, principalmente vinculada con alteraciones en *rp1C* y *rrl*. Timm et al. (2023), en cambio, no identificaron episodios de resistencia adquirida a linezolid entre los participantes evaluados en cuatro ensayos con pretomanid. Conradie et al. (2022) demostraron además una elevada eficacia de los regímenes BPaL en tuberculosis altamente resistente, aunque la exposición a linezolid requirió ajustes por toxicidad en una parte de los pacientes. Las diferencias entre estos trabajos sugieren que duración del tratamiento,

adherencia, actividad del régimen y características clínicas condicionan de manera importante la probabilidad de selección de resistencia.

La evidencia correspondiente a otros fármacos también exige mantener definiciones microbiológicas diferenciadas. Liu et al. (2021) documentaron adquisición de resistencia a clofazimina después de tratamientos que incluían bedaquilina y relacionaron este fenómeno con mecanismos capaces de conferir resistencia cruzada. Shu et al. (2026) encontraron, por el contrario, que la resistencia a delamanid fue poco frecuente y que la mayoría de los pacientes con aislados seriados conservó valores estables de susceptibilidad; determinados incrementos de la concentración mínima inhibitoria fueron interpretados como reducción de susceptibilidad y no necesariamente como resistencia adquirida. Chesov et al. (2026) mostraron además que la pérdida de actividad frente a fluoroquinolonas, bedaquilina y linezolid puede acumularse en pacientes con fracaso, reduciendo progresivamente las alternativas terapéuticas disponibles.

La interpretación clínica del metaanálisis depende, finalmente, de distinguir las cohortes programáticas de aquellas enriquecidas por fracaso, persistencia microbiológica o exposición previa. Derendinger et al. (2023) señalaron que disponer de pocos medicamentos efectivos favorece la selección de resistencia durante la exposición a bedaquilina. Ismail et al. (2022) destacaron la utilidad de integrar pruebas fenotípicas y genotípicas para reconocer cambios de susceptibilidad y caracterizar su origen, mientras que Perumal et al. (2023) advirtieron que las diferencias metodológicas y clínicas entre estudios condicionan las estimaciones agrupadas. La interpretación de las estimaciones debe considerar la diversidad clínica y metodológica de los estudios incluidos, particularmente en relación con las pruebas de susceptibilidad y las características de las poblaciones evaluadas. Esta variabilidad fue abordada mediante la separación de cohortes programáticas, poblaciones con fracaso terapéutico y análisis exploratorios, lo que permitió mantener la comparabilidad del modelo principal y contextualizar adecuadamente las estimaciones obtenidas. En este sentido, la diferenciación entre escenarios clínicos constituye una fortaleza analítica del estudio, al reducir el riesgo de combinar poblaciones con perfiles de resistencia y respuesta terapéutica sustancialmente distintos.

5. Conclusiones

La resistencia adquirida a bedaquilina se mantuvo en niveles bajos en cohortes programáticas de pacientes con tuberculosis farmacorresistente, mientras que aumentó de manera considerable en poblaciones con fracaso terapéutico, persistencia microbiológica, exposición previa o disponibilidad limitada de fármacos activos. La heterogeneidad observada entre los estudios muestra que las estimaciones varían según el contexto clínico y las características de las poblaciones evaluadas. La resistencia adquirida a linezolid también presentó mayor magnitud en escenarios de fracaso terapéutico. Estos hallazgos destacan la importancia de la

vigilancia microbiológica, el seguimiento de la susceptibilidad y la conformación de regímenes con varios medicamentos activos para preservar la eficacia de los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente y reducir la aparición de nuevas resistencias.

CONFLICTO DE INTERESES

“Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses”.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA

“Los autores declaran que no utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa en la elaboración de este manuscrito.”

Referencias Bibliográficas

- Barilar, I., Fernando, T., Utpatel, C., Abujate, C., Madeira, C. M., José, B., Mutaquiha, C., Kranzer, K., Niemann, T., Ismael, N., de Araujo, L., Wirth, T., Niemann, S., & Viegas, S. (2024). Emergence of bedaquiline-resistant tuberculosis and of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains with *rpoB* Ile491Phe mutation not detected by Xpert MTB/RIF in Mozambique: A retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(3), 297–307. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00498-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00498-X)
- Chesov, D., Heyckendorf, J., Alexandru, S., Donica, A., Chesov, E., Reimann, M., Crudu, V., Botnaru, V., & Lange, C. (2021). Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country. *European Respiratory Journal*, 57(6), 2002544. <https://doi.org/10.1183/13993003.02544-2020>
- Chesov, D., Reimann, M., Mukherjee, T., Tewatia, K., Konstantynovska, O., David, A., Rusu, D., Ciobanu, N., Crudu, V., & Lange, C. (2026). High rates of acquired resistance to fluoroquinolones, bedaquiline, and linezolid in patients failing treatment against drug-resistant tuberculosis in the Republic of Moldova. *Clinical Microbiology and Infection*, 32(1), 177–180. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.09.003>
- Chesov, E., Chesov, D., Maurer, F. P., Andres, S., Utpatel, C., Barilar, I., Donica, A., Reimann, M., Niemann, S., Lange, C., Crudu, V., Heyckendorf, J., & Merker, M. (2022). Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *European Respiratory Journal*, 59(3), 2100621. <https://doi.org/10.1183/13993003.00621-2021>
- Conradie, F., Bagdasaryan, T. R., Borisov, S., Howell, P., Mikiashvili, L., Ngubane, N., Samoilova, A., Skorniykova, S., Tudor, E., Variava, E., Yablonskiy, P., Everitt, D., Wills, G. H., Sun, E., Olugbosi, M., Egizi, E., Li, M., Holsta, A., Timm, J., . . . Spigelman, M. (2022). Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-

- resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 387(9), 810–823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
- Conradie, F., Diacon, A. H., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A. M., Mendel, C. M., Egizi, E., Moreira, J., Timm, J., McHugh, T. D., Wills, G. H., Bateson, A., Hunt, R., Van Niekerk, C., Li, M., Olugbosi, M., & Spigelman, M. (2020). Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 893–902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
- Derendinger, B., Dippenaar, A., de Vos, M., Huo, S., Alberts, R., Tadokera, R., Limberis, J., Sirgel, F., Dolby, T., Spies, C., Reuter, A., Folkerts, M., Allender, C., Lemmer, D., Van Rie, A., Gagneux, S., Rigouts, L., te Riele, J., Dheda, K., . . . Theron, G. (2023). Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: A retrospective longitudinal cohort study. *The Lancet Microbe*, 4(12), e972–e982. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00172-6)
- Ghodousi, A., Rizvi, A. H., Baloch, A. Q., Ghafoor, A., Khanzada, F. M., Qadir, M., Borroni, E., Trovato, A., Tahseen, S., & Cirillo, D. M. (2019). Acquisition of cross-resistance to bedaquiline and clofazimine following treatment for tuberculosis in Pakistan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(9), e00915-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00915-19>
- Hwang, H., Kang, H., Kwon, Y. S., Jeon, D., Shim, T. S., & Yim, J. J. (2021). Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline or delamanid. *Clinical Infectious Diseases*, 73(8), 1362–1369. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab304>
- Ismail, N. A., Omar, S. V., Moultrie, H., Bhyat, Z., Conradie, F., Enwerem, M., Ferreira, H., Hughes, J., Joseph, L., Kock, Y., Letsaolo, V., Maartens, G., Meintjes, G., Ngcamu, D., Okozi, N., Padanilam, X., Reuter, A., Romero, R., Schaaf, S., . . . Ndjeka, N. (2022). Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: A cross-sectional and longitudinal study. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(4), 496–506. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00470-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00470-9)
- 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*, 71(9), 2336–2344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1107>
- Liu, Y., Gao, J., Du, J., Shu, W., Wang, L., Wang, Y., Xue, Z., Li, L., Xu, S., & Pang, Y. (2021a). Acquisition of clofazimine resistance following bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 392–396. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.081>
- Liu, Y., Gao, M., Du, J., Wang, L., Gao, J., Shu, W., Wang, Y., Xue, Z., Li, L., & Pang, Y. (2021b). Reduced susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline during antituberculosis treatment and its correlation with clinical

- outcomes in China. *Clinical Infectious Diseases*, 73(9), e3391–e3397. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1002>
- Ndjeka, N., Campbell, J. R., Meintjes, G., Maartens, G., Schaaf, H. S., Hughes, J., Padanilam, X., Reuter, A., Romero, R., Ismail, F., Enwerem, M., Ferreira, H., Conradie, F., Naidoo, K., & Menzies, D. (2022). Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: A retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(7), 1042–1051. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00811-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2)
- Nimmo, C., Millard, J., van Dorp, L., Brien, K., Moodley, S., Wolf, A., Grant, A. D., Padayatchi, N., Pym, A. S., Balloux, F., & O'Donnell, M. (2020). Population-level emergence of bedaquiline and clofazimine resistance-associated variants among patients with drug-resistant tuberculosis in southern Africa: A phenotypic and phylogenetic analysis. *The Lancet Microbe*, 1(4), e165–e174. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30031-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30031-8)
- Nyang'wa, B.-T., Berry, C., Kazounis, E., Motta, I., Parpieva, N., Tigay, Z., Moodliar, R., Dodd, M., Solodovnikova, V., Liverko, I., Rajaram, S., Rassool, M., McHugh, T. D., Spigelman, M., Moore, D. A., Ritmeijer, K., du Cros, P., & Fielding, K. (2024). Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): An open-label, randomised, controlled, phase 2B–3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(2), 117–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00389-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00389-2)
- Nyang'wa, B.-T., Berry, C., Kazounis, E., Motta, I., Parpieva, N., Tigay, Z., Solodovnikova, V., Liverko, I., Moodliar, R., Dodd, M., Ngubane, N., Rassool, M., McHugh, T. D., Spigelman, M., Moore, D. A. J., Ritmeijer, K., du Cros, P., & Fielding, K. (2022). A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 387(25), 2331–2343. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117166>
- Pai, H., Ndjeka, N., Mbuagbaw, L., Kaniga, K., Birmingham, E., Mao, G., Alquier, L., Davis, K., Bodard, A., Williams, A., Van Tongel, M., Thoret-Bauchet, F., Omar, S. V., & Bakare, N. (2022). Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: A retrospective cohort analysis. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 870. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07861-x>
- Perumal, R., Bionghi, N., Nimmo, C., Letsoalo, M., Cummings, M. J., Hopson, M., Wolf, A., Al Jubaer, S., Padayatchi, N., Naidoo, K., Larsen, M. H., & O'Donnell, M. (2023). Baseline and treatment-emergent bedaquiline resistance in drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 62(6), 2300639. <https://doi.org/10.1183/13993003.00639-2023>
- Shu, W., Cai, Q., Huang, Y., Xu, Y., Shang, Y., Liang, R., Yan, L., Wang, L., Jin, L., Pei, Y., Huang, Z., Li, S., Wang, Y., Gao, M., Li, L., & Pang, Y. (2026). Rare emergence of delamanid resistance in multidrug-/rifampicin-resistant tuberculosis patients receiving delamanid-containing regimens: A prospective multicentric study in China. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 25(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12941-025-00820-9>

- Singla, R., Khan, S., Silsarma, A., Chavan, V., Mahajan, R., Mansoor, H., Devan, R. K., Singla, N., Bhalla, M., Kumar, G., Singh, P., Iyer, A., Morales, M., Devkota, S. C., Dalal, A., Spencer, H., & Isaakidis, P. (2025). Bedaquiline resistance and treatment outcomes among patients with tuberculosis previously exposed to bedaquiline in India: A multicentric retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 81(4), 846–852. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf068>
- Timm, J., Bateson, A., Solanki, P., Paleckyte, A., Witney, A. A., Rofael, S. A. D., Fabiane, S., Olugbosi, M., McHugh, T. D., & Sun, E. (2023). Baseline and acquired resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid. *PLOS Global Public Health*, 3(10), e0002283. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002283>
- Wang, M.-G., Wu, S.-Q., & He, J.-Q. (2021). Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 970. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06666-8>
- Zhou, W., Wang, Q., Nie, W., Shi, W., Yang, Y., Qi, W., Lu, Y., & Chu, N. (2026). Acquired linezolid resistance in DR-TB: Genotype-phenotype discordance and molecular heterogeneity in a retrospective cohort. *BMC Infectious Diseases*, 26(1), 541. <https://doi.org/10.1186/s12879-026-12869-8>