



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2023

ORIGINAL

## Multidrug-resistant tuberculosis: When to suspect multidrug-resistant TB in adolescents

### Tuberculosis multirresistente: Cuando sospechar TBC Multidrogorresistente en adolescentes

Lorena Soledad Heredia<sup>1</sup>  , Marcelo Adrián Estrin<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: Heredia LS, Laube GE. Multidrug-resistant tuberculosis: When to suspect multidrug-resistant TB in adolescents. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2023; 1:150. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2023150>

Recibido: 16-09-2023

Revisado: 24-09-2023

Aceptado: 01-10-2023

Publicado: 10-11-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

#### ABSTRACT

**Background:** (the etiological agent mycobacterium tuberculosis, which causes the disease Tuberculosis, annually causes about 3 million deaths and latently infects between one and 2 million people. it is estimated that 4% of the cases correspond to multidrug-resistant and extensively resistant Mycobacterium tuberculosis. Both classifications constitute a worldwide public health problem. Their early detection would reduce the burden of the disease and the speed of treatment modification. **Material and methods:** A systematic review of virtual bibliographic databases was made based on evidence presented in scientific articles, reviews and meta-analyses. The databases used were: Pubmed, Epistemonikos, Google scholar, Open Athens, Tripdatabase, Cocrcane and Scielo. **Results:** 9 studies were selected for review and found several risk factors associated with MDR-TB in adolescents and adults, such as body mass index less than 18.5, HIV/AIDS, alcohol and drug-related substance use. **Conclusion:** Education in both adolescents and adults should be a key point to prevent MDR-TB with biomolecular testing. Is necessary for timely and appropriate treatment.

**Keywords:** multidrug-resistant tuberculosis; extensively drug-resistant tuberculosis; Adolescent; diagnostic; antituberculosis drugs.

#### RESUMEN

**Introducción:** El agente etiológico Mycobacterium tuberculosis humana, causante de la enfermedad Tuberculosis, causa anualmente alrededor de 3 millones de muerte e infecta de manera latente entre uno y 2 millones de personas. Se estima que el 4% de los casos corresponde a la Mycobacterium tuberculosis multidrogorresistente y a la extremadamente resistente. Ambas clasificaciones constituyen un problema de salud pública a nivel mundial. Su detección temprana permitiría reducir

la carga de la enfermedad y la rapidez en la modificación al tratamiento. Material y métodos: se hizo una revisión sistemática de bases bibliográficas virtuales basada en evidencia expuesta en artículos científicos, revisiones y metaanálisis. Las bases de datos que se utilizaron fueron: Pubmed, Epistemonikos, Google académico, Open Athens, Tripdatabase, Cocrcane y Scielo. Resultados: se seleccionaron 9 estudios para la revisión y se encontraron varios factores de riesgos asociados a la TB-MDR en adolescentes y adultos., tales como el índice de masa corporal menor a 18.5, el HIV/SIDA, uso de sustancias relacionadas con alcohol y drogas. Conclusión: La educación tanto en adolescentes y adultos debe ser un punto clave para evitar la TB-MDR. Es necesario detectar a tiempo la TB-MDR con pruebas biomoleculares para realizar el tratamiento en tiempo y forma adecuado.

**Palabras clave:** tuberculosis multirresistente; tuberculosis extremadamente resistente; adolescente; diagnóstico; medicamentos antituberculosos.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, que compromete principalmente los pulmones, pero también puede afectar a otros órganos y tejidos. Actualmente la tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad en el mundo.(1)

Aunque la enfermedad es tratable, el mal uso y el poco cumplimiento de los antibióticos, han generado resistencia, lo cual ha dado lugar a la aparición de la tuberculosis multidrogorresistente, considerada hoy como un problema de salud pública. (1)

La adolescencia tiene un gran riesgo para desarrollar tuberculosis, con formas clínicas muy similares a la de los adultos, por lo general hay enfermedad cavitaria en vértices pulmonares y pleuresía. En la adolescencia hay más incremento de contraer la enfermedad ya que existe la actividad sexual temprana, la presencia de embarazos, hay mayor riesgo para contraer infección por VIH, a lo que se agrega problemas para poder adherir correctamente al tratamiento. (2)

En el caso de una infección concomitante con VIH u otra enfermedad que debilite el sistema inmunitario, hace que aumente la probabilidad de que personas infectadas desarrollen la enfermedad y tengan mayor riesgo de muerte. (3)

Por lo tanto, los jóvenes de entre 12 y 30 años, podrían construir un grupo importante y a la vez descuidado, dentro del control global de la tuberculosis. Mientras que los lactantes y los niños más pequeños suelen estar más expuestos a la tuberculosis en el hogar por parte de los cuidadores, los adolescentes pasan más tiempo fuera del hogar y esto genera que puedan obtener un mayor riesgo de exposición a la enfermedad, es decir los adolescentes corren el riesgo de contagio por los compañeros de la misma edad. (4)

La mayoría de los adolescentes tienen tuberculosis intratorácica, definida como enfermedad pulmonar parenquimatosa (infiltrados, cavidades, enfermedad miliar), derrames pleurales o linfadenopatía intratorácica (hiliar mediastínica). Los síntomas más comunes son: tos, fiebre y pérdida de peso. Los hallazgos en las radiografías de tórax reflejan cambios en la patogénesis que se producen con la edad: los adolescentes presentan con más frecuencias adenopatías intratorácica o enfermedad miliar, como se observan en niños más pequeños.(5) La farmacorresistencia es aquella condición en la que in vitro se confirma la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los medicamentos de primera y/o segunda línea. Este hecho representa un grave problema para quien padece la enfermedad para su ámbito inmediato y para la sociedad en conjunto.(6)

La tuberculosis farmacorresistente ha sido un grave problema de salud pública en todo el mundo. Se calcula que cada año surgen alrededor de 440.000 casos de Tuberculosis multidrogorresistente y 25.000 casos de tuberculosis extremadamente resistente y que fallecen aproximadamente 150.000 personas con tuberculosis multidrogorresistente cada año.(7)

La organización mundial de la salud define farmacorresistencia en 6 grupos:

- Tuberculosis monorresistente: es la enfermedad provocada por *M. Tuberculosis* resistente a 1 solo fármaco, generalmente a isoniazida o a Rifampicina
- Tuberculosis polirresistente: la resistencia se manifiesta a más de 1 medicamento antituberculoso, pero sin comprender simultáneamente a isoniazida y a rifampicina
- Tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR): es aquella en la cual se presenta resistencia al menos a isoniazida y rifampicina con o sin el agregado de resistencia a otros fármacos.
- Tuberculosis pre- extensamente resistente (TB- Pre-XDR): presenta resistencia como mínimo a isoniazida y rifampicina junto con la resistencia a uno de las 2 fluoroquinolonas anti TB que son la Levofloxacin y moxifloxacin
- Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) es la TB pre-XDR a la que se le agrega resistencia como mínimo a la Bedaquilina y/o linezolid, que forman junto con las fluoroquinolonas el grupo A del tratamiento de TB-MDR según la OMS. Esta formade tuberculosis tiene mayor gravedad clínica y epidemiológica por las dificultades diagnósticas y terapéutica que plantea.
- Tuberculosis totalmente resistente (TB-TR) o Panrresistente: se refiere a la tuberculosis que presenta resistencia a todos los fármacos de primera y segunda línea (fluoroquinolonas, inyectables, tioamidas, cicloserinas y PAS) (6) (8)

El diagnostico confirmado de TBC resistente a la rifampicina y a la isoniazida depende de la confirmación microbiológica a partir de muestras clínicas o de cultivos aislados, utilizando pruebas de sensibilidad a los medicamentos genotípicas o fenotípicas, lo que puede resultar difíciles en niños y adolescentes. Si tenemos a un paciente que no tiene acceso a las pruebas rápidas moleculares, podemos tener una idea en cuanto a si padece de TBC-MDR o a la TBC-XDR, solo con observar la clínica, es decir si el paciente no tiene mejoría en cuanto a la clínica (no resuelven los síntomas y no aumenta de peso), tras los 2 meses de tratamiento de primera línea con adherencia (siempre que el riesgo de diagnóstico erróneo de otra enfermedad pulmonar crónica sea bajo)(5)

El disederatum del diagnóstico de la TBC recomendado por los organismos internacionales, es contar para todos los pacientes bacilíferos, con la identificación del agente causal y un perfil mínimo de sensibilidad a drogas, fundamentalmente a isoniazida y rifampicina. Esto es difícil de conseguir en países en vías de desarrollo, por lo tanto y a la espera de la amplia difusión de métodos rápidos de tamizaje de TBC-MDR, se sigue utilizando marcadores de la misma, tales como el fracaso terapéutico, pérdida de los seguimientos, recaídas, contacto estrecho con TBC-MDR diagnosticada bacteriológicamente, inmunodepresión, tuberculosis en personal de salud y poblaciones vulnerables. La resistencia a las drogas anti Mtb se informa en 2 categorías: pacientes sin y con tratamiento previo, en el primer caso la infección es a partir de un contacto con TBC-MDR y en el segundo es adquirida debido a la monoterapia real o encubierta que selecciona las mutantes resistentes al bacilo.(8)

La resistencia en pacientes sin tratamiento previo, supone una situación epidemiológica comprometida, dado que implica que en la comunidad se está produciendo la trasmisión de tuberculosis farmacorresistente. Habitualmente se detecta después del fracaso terapéutico (persistencia de cultivo positivo al cuarto mes del tratamiento estándar), alarga el periodo de transmisión y puede amplificar las

resistencias iniciales. El factor determinante esencial de la TBC fármaco resistente es la monoterapia real o encubierta, y el principal elemento que permite sospechar su existencia es el fracaso terapéutico en esquemas estandarizados de tratamiento.(9)

La resistencia a fármacos antituberculosos está determinada por mutaciones del genoma de *Mycobacterium tuberculosis*, que aparecen de manera espontánea o inducida por presión selectiva de los fármacos. Pacientes que toman esquemas terapéuticos inadecuados pueden generar, en presencia de concentraciones subterapéuticas de los fármacos, proliferación de las cepas que presentan estas mutaciones genéticas de resistencia, las cuales pueden transmitir por vía aérea a otras personas, quienes desarrollan tuberculosis resistente a los fármacos sin previamente haber recibido Ningún régimen terapéutico. Se conoce que las mutaciones en el Gen *rpoB* confiere resistencia a la rifampicina y las mutaciones en el Gen *katG* a la resistencia de la Isoniazida. La resistencia a la Pirazidamida está asociada a la mutación del Gen *pncA*, la mutación del Gen *rrs* está asociada a la resistencia de Aminoglicósidos y la Mutación del Gen *gyA* está relacionada con la resistencia a la fluoroquinolonas.(10)

Existen pruebas diagnósticas convencionales, que incluyen el examen directo de frotis de esputo con tinción de Ziehl-Neelsen para la detección de ácidos resistentes ya sea microscopia de fluorescencia o ambos métodos de microscopia, cultivo líquido o sólido. Este cultivo se toma como la prueba estándar de referencia para el diagnóstico de tuberculosis, pero es un proceso engorroso y requiere de mucho tiempo.(11)

En el 2008 la OMS validó el uso de ensayo Genotype MTBRplus que detecta la presencia del complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a isoniazida y Rifampicina. Este resultado se obtiene en 8 hs. En el 2009 la campaña Hain Life Science introdujo al mercado Genotype MTBDRsl la cual detecta mutaciones de genes relacionados a la resistencia a las fluoroquinolonas, aminoglucósidos y etambutol.(1)

La OMS en el año 2011 aprobó la prueba Xpert MTB/RIF que detecta simultáneamente la tuberculosis y la resistencia a la Rifampicina.(6) Esta prueba proporciona el resultado en 2 hs , por lo que el paciente puede comenzar el tratamiento el mismo día.(11)

La OMS considera que las pruebas moleculares deben utilizarse donde haya alta incidencia de tuberculosis, en pacientes con VHI y cuando exista alta sospecha de TBMDR. Estas pruebas tienen la ventaja que brindan resultados rápidos, comparados con los cultivos que demoran más de 4 semanas para obtener un resultado preciso. Sin embargo, se recomienda que se realice la prueba fenotípica para confirmar el resultado de la prueba molecular.(1) (6)

El tratamiento de la tuberculosis se constituye por 2 fases: una fase Inicial en la que se administran los medicamentos en forma diaria, es decir durante 2 meses se indica isoniazida, rifampicina, Pirazinamida y etambutol. La 2da fase es una fase de consolidación, donde el objetivo es reducir el número de bacilos persistentes a fin de evitar recaídas después de finalizado el tratamiento. Si bien se recomienda administrar los medicamentos en forma diaria, también se puede hacer una fase de continuación trisemanal en días no consecutivos, siempre y cuando el tratamiento sea directamente observado. Esta fase comprende 4 meses con isoniacida y rifampicina.(6) La introducción de fármacos nuevos o reutilizados, como Bedaquilina , clofazimina y linezolid, ha revolucionado la eficacia de los regímenes más prolongados, prescindiendo de la necesidad de fármacos inyectables y prometiendo ofrecer regímenes orales más breves. En el tratamiento de la TB-MDR, las fluoroquinilonas tienen un papel esencial y también son importantes para proteger a los fármacos de segunda línea como la Bedaquilina.(12) Ver Tabla 3 Desde el descubrimiento de la rifampicina en 1970, solo se han desarrollado 2 clases nuevas de drogas

antituberculosas: Bedaquilina y Nitroimidazoporinas (son derivados del metronidazol: delamanid y prromanid, las mismas no se encuentran disponibles en Argentina).(8)

El presente trabajo tiene como objetivo poder detectar tuberculosis multidrogorresistente en adolescentes entre 12 y 30 años y poner en evidencia la terapéutica farmacológica actual para el tratamiento de la misma, mediante una revisión sistemática de literatura.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se hizo una revisión sistemática de literatura del tipo retrospectivo, observacional mediante análisis de documentos científicos/biomédicos extraídos de la base de datos de los siguientes buscadores como PubMed, Epistemonikos, Google académico, Open Athens, Tripdatabase, Cochane y Scielo.

Se utilizó el formato:

PICO(población/intervención/comparación/resultados) donde la pregunta de investigación fue la siguiente:

Se realizaron revisiones sistemáticas, sin restricción de idioma, se seleccionó la población entre 12 y 30 años de edad y la selección de la búsqueda fue entre los años 2012 y 2022. Para la búsqueda se emplearon los términos MESH (Medical Subject heading) "tuberculosis multirresistente" " tuberculosis extremadamente resistente" " Adolescente" " diagnóstico" "medicamentos antituberculosos".

En una segunda fase se restringió un número de artículos que fueron encontrados tanto por criterio de inclusión como de exclusión, estos artículos debieron ser enfocados en pruebas diagnósticas y nuevos tratamientos para TBMDR.

En total de búsquedas entre la fase I y II arrojó 901 resultados donde Se seleccionaron 30 artículos de los cuales 13 fueron considerados para dicha revisión sistemática. Los artículos seleccionados fueron descargados, impresos, leídos, subrayados e incorporados en el gestor de referencias bibliográficas Zotero.

Luego se realizó una 3ra Fase que consistió nuevamente en la búsqueda de más trabajos científicos mediante las páginas mencionadas anteriormente, donde arrojó un total de 263 resultados, en los cuales 27 artículos fueron considerados para ampliar la revisión sistemática, donde 9 quedaron finalmente seleccionados para este trabajo ya que también se trataron de buscar factores de riesgos para el desarrollo de TB-MDR. Ver Figura 1.

En la primera y segunda fase los criterios de inclusión estaban relacionados con: literatura exclusivamente sobre tuberculosis en población adolescente y adulta, literatura con métodos diagnósticos de detección rápida para TB-MDR, y literatura a cerca de nuevos tratamientos tanto para TBC como para TB-MDR. Los criterios de exclusión también en esta fase fueron literatura sobre TB-MDR en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos con HIV diagnosticados con TBC y abordaje en el diagnóstico de la TB-MDR en población pediátrica.

En la tercera fase de búsqueda lo que varió fue en cuando a los criterios de inclusión donde se incluyeron búsquedas de pacientes con HIV relacionados con los factores de riesgo para adquirir TB-MDR



Figura 1.



Diagrama de flujo de selección de estudios. Fuente: Elaboración propia

## RESULTADOS

Esposito KGC, Romero VVC (13) Comenta que en el 2009 la OMS recomendaba una estrategia para detener la TBC con un tratamiento farmacológico corto, el cual consistía en 2 meses de Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida más una 4ta droga como la estreptomina o el etambutol, seguida de 4 meses de tratamiento con isoniacida y Rifampicina. Este tratamiento era efectivo siempre y cuando la cepa de micobacterium tuberculosis no sea expuesta previamente a fármacos anti tuberculoso por más de 30 días. En Bolivia a partir de 1998, se implementó un esquema I “2RHZE/4RH” el cual consistía en 2 fases: una fase de 2 meses con administración de 52 dosis diarias de Rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol (incluyendo los domingos). La 2da fase constaba de un esquema de 4 meses con 104 dosis de Rifampicina e isoniacida (excluyendo los domingos). Este esquema I, estaba indicado en casos nuevos de

tuberculosis pulmonar. El esquema II, el cual está indicado en casos previamente tratados, “2RHZES/1RHZE/5RHE” consiste en 3 fases:

Fase I: 2 meses de 52 dosis de administración diaria de Rifampicina, Isoniacida, Pirazidamida, estreptomycin y etambutol (excluyendo los domingos). Fase II: 1 mes de 26 dosis de administración diaria de rifampicina, isoniacida, pirazidamida y etambutol (excluyendo los domingos).

Fase III: 4 meses de 130 dosis de administración diaria de rifampicina, isoniacida y etambutol (excluyendo los domingos). La exposición a un número insuficiente de drogas, como resultado de una pobre adherencia al tratamiento, falta de seguimiento, inapropiada prescripción, administración irregular a fármacos y/o pobre calidad de fármacos, suprime el crecimiento de bacilos susceptibles a uno o más fármacos, seleccionando bacterias resistentes.

En el 2006 la OMS documentó la presencia de TB-XDR en 17 países: Argentina, Armenia, Bangladesh, Brasil, Chile, República Checa, Ecuador, Francia, Georgia, Alemania, Italia, Korea, Latvia, México, Portugal, Federación Rusia, Sud África, España, Tailandia y Estados Unidos, donde el brote mayor ocurrió en Sud África en pacientes con HIV positivo, el cual se caracterizó por un alto rango de mortalidad. Ver Figura 2.

Reta MA, Tamene BA, Abate BB, Mensah E, Maningi NE, Fourie PB (14) lograron afirmar que Etiopía, en octubre 2022 se encuentra entre los 30 países con las tasas más altas de TB-MDR y de coinfección por HIV. Comentan que este país tiene recursos limitados, donde faltan instalaciones de laboratorios, lo cual dificulta el diagnóstico y tratamiento temprano, esto genera mala adherencia a los tratamientos. Plantean que el tratamiento para la tuberculosis multidrogorresistente requiere de mucho tiempo y es muy costoso y eso hace que se requiera el uso de medicamentos de 2da línea que son más tóxicos e ineficaces.

Kajogoo VD, Lalashowi J, Olomi W, Atim MG, Assefa DG, Sabi I (15) identificaron varios estudios sacados de las bases de datos, donde investigaron si el HIV se encuentra entre los factores atribuibles a los malos resultados del tratamiento en pacientes con TB-MDR. El fracaso del tratamiento y las pérdidas durante el seguimiento tuvieron la misma importancia en las personas con coinfección por HIV, que en las personas que solo tenían TB-MTD. La heterogeneidad en los estudios podría atribuirse a diferentes contextos de estudios, grupos de edad, ya que se incluyeron estudios con adultos y niños. También podría deberse a los diferentes regímenes de TB-MDR y los tiempos de finalización. También observaron un bajo éxito del tratamiento en pacientes con TB-MDR coinfectados con HIV que, en aquellos sin HIV, mientras que otro estudio que encontraron reveló un éxito de tratamiento similar en ambos grupos de coinfecciones de TB-MDR y TB-MDR y HIV. En este estudio lograron confirmar que el éxito del tratamiento y la supervivencia son mayores en personas con TB-MDR y sin coinfección por el HIV.

Ruano DS, Palermo D, Ritacco V, Ambroggi M, Cusman L, Romano M, et al.(16) Se reportó un brote de tuberculosis multidrogorresistente en trabajadores sexuales travestidos, en Bs As, Argentina en el año 2005. El mismo ocurrió en un hotel de baja categoría con 20 habitaciones pequeñas donde se alojaban exclusivamente travestidos (TST). Había un caso índice identificado retrospectivamente el cual era TST HIV positivo, tratado en 1998 por TB-MDR diseminada con lesiones pulmonares bilaterales extensas y esputo positivo a la baciloscopia, quien abandonó el tratamiento en 1999 y falleció en el 2001. Fueron investigados 22 TST alojados en el hotel. Se hizo un estudio retrospectivo, que continuó luego prospectivamente. Abarcó diversas actividades como, por ejemplo: investigación de contactos, donde los 4 primeros casos fueron identificados entre los pacientes TST internados o aislados en la sala 19 Del Hospital Muñiz. Se entrevistaron los convivientes de los casos los cuales accedieron a ser entrevistados. A todos los que concurrieron al hospital se les dio una charla educativa sobre tuberculosis, enfermedades

de transmisión sexual y uso de preservativos. Se realizaron radiografía de tórax, PPD, baciloscopia en los sintomáticos respiratorios y serología ELISA para HIV confirmado con Western Blot y VDRL. Todos los contactos estudiados y que dieron positivo o RX Patológica, fueron derivados al consultorio de la sala 19 para su seguimiento clínico. Se hizo un patrón de sensibilidad el cual fue idéntico en 7 casos y se observó la resistencia a isoniazida + Rifampicina, y sensibilidad al resto de las drogas investigadas (estreptomina, kanamicina, etambutol, pirazinamida, cicloserina y PAS). El tratamiento que se realizó fue con: etambutol 25mg/k/d, Pirazinamida 25mg/k/d, Ofloxacina 600-800 mg/d, Etionamida 15 mg/k/d, adicionadas con estreptomina (15mg/k/d 5 veces a la semana), durante los 3 primeros meses. Todos los casos de TB-MDR asociados con HIV/SIDA fallecieron. Cabe destacar que estos pacientes han tenido como factor de riesgo además del HIV, al consumo de alcohol y uso de drogas, además otro factor es la homosexualidad. Algunos de los alojados fallecieron en otros hospitales, pero no se pudo determinar la causa de los óbitos, ya que los TST se reconocen entre ellos por nombre de fantasía e ignoran sus nombres y apellidos reales. Ver tabla 1.

Wagnew F, Alene KA, Kelly M, Gray D.(17) mediante una revisión sistemática trataron de evidenciar el efecto de la desnutrición en la conversión del cultivo de esputo y los resultados en personas con TB-MDR. Eligieron 9 estudios que representaban a 4904 personas con TB-MDR y se incluyeron pacientes con un índice de masa corporal menor a 18.5 kg/M<sup>2</sup>, estos pacientes tenían 2-8 veces más probabilidades de muerte en comparación con los pacientes con IMC Normales. Se cree que la situación de la TB-MDR en los últimos 2 años ha empeorado debido a la enfermedad por covid-19, pandemia que comprometió los servicios de tuberculosis, incluidas las notificaciones de tuberculosis tanto el tratamiento como el éxito. Se observó que los resultados de tratamientos fallidos para las personas con TB-MDR eran asociados al estado socioeconómico, niveles bajos de educación o ingresos, desempleos y comorbilidades como el cáncer, DBT y HIV. Este trabajo comenta que según la OMS en el 2021 el 19% de los casos de TB-MDR en África y Asia son atribuibles a la desnutrición en el 2020. También se revisaron trabajos donde se comenta que es probable que la desnutrición está relacionada a una disminución de la absorción del fármaco debido a la alteración del área de absorción intestinal. La desnutrición se asoció significativamente con mayor tasa de mortalidad, peor resultado y mayor tiempo para la conversión del cultivo de esputo entre las personas con TB-MDR.

Saturno D, Eblen A.(18) reportaron un caso diagnosticado en Venezuela, de una paciente femenina de 28 años, ama de casa con 2 hijos que presentaba hábitos alcohólicos acentuados a la cual se le hizo el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el año 2010 con tratamiento con las 4 drogas (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol) el cual ella abandonó a los 3 meses. En mayo del año 2016 consulta por presentar: pérdida de peso, fiebre no cuantificada, tos con expectoración purulenta y disnea, de un mes de evolución. Al examen físico presentaba un índice de masa corporal de 12.23. en la radiografía de torax de evidencio lesiones bilaterales de cavernas. Se le realizó un esputo el cual resultó positivo para TBC (+++) y se inicia el tratamiento con los 4 fármacos antes mencionados en el tratamiento anterior. Se repitieron los estudios de cultivo del esputo al 1ro, 3ro y 6to mes cuyos resultados fueron positivos persistentes. Como este cultivo seguía dando positivo se realizó otro cultivo el cual documenta resistencia ala Rifampicina por que se le indicó un nuevo tratamiento para TB-MDR con un esquema supervisado de: Cicloserina, Etionamida, Pirazinamida, Levofloxacina y Linezolid. Este tratamiento se indicó por 16 meses logrando que los cultivos al mes resultaran negativos. Durante su evolución esta tinción se mantuvo negativa durante los 3 y 6 meses respectivamente. La paciente recibió el tratamiento supervisado con buena respuesta.

Manuel ÁG, Fernando D la V, Ariel BE, Merle LH, Diana NT, Cherina HB (19) reportaron en Colombia, un caso de un paciente masculino de 19 años con antecedentes de tuberculosis en 2 ocasiones. El primer episodio fue 2 años antes recibiendo tratamiento de forma irregular. El otro episodio fue un año antes, con síntomas respiratorios. En ese momento el cultivo más el antibiograma del esputo fue informado como: *Micobacterium tuberculosis* resistente a Rifampicina e isoniacida. El paciente como tenía mejoría sintomática no acudió a seguimiento. Luego consultó por un cuadro de un mes de evolución presentando tos con expectoración hemoptoica, fiebre de promedio vespertino, sudoración nocturna y pérdida de peso. Al examen físico presentaba taquipnea con crepitantes gruesos al final de la inspiración en ambos campos pulmonares. Baciloscopias reportadas positivas (+++), pruebas para HIV negativas. Se realizó el diagnóstico de TB pulmonar activa con historia de multirresistencia. Se indicó Moxifloxacino 400 mg VO/Día, estreptomina 1 gr IM/día, Etambutol 1200 mg VO/día y Pirazinamida 1500 mg/VO día. Este paciente recibió tres meses de tratamiento hospitalario por alto riesgo de abandono y riesgo comunitario, hasta obtener un cultivo de esputo negativo para *Micobacterium*. Fue dado de alta con la recomendación de realizar 18 meses de tratamiento y seguimiento. En la Tabla nro. 2 se presentan los factores de riesgo que se asocian a contraer TB-MDR en estos pacientes.

Chávez Salazar MR, Valenzuela Ortega VK, López Contreras FO, Moran Vergara L, Robles Urgilez A. (20) Reportaron un caso de una paciente de sexo femenino de 31 años, oriunda de Ecuador. Padece de rinitis alérgica. Su madre con tuberculosis multidrogorresistente a fármacos con DBT Tipo II. Sin antecedentes quirúrgicos. Acudió al centro de salud de Guayaquil por un cuadro de 1 mes de evolución, el cual se reagudizó en los últimos 4 días, con tos productiva, odinofagia, congestión nasal, diaforesis y malestar general. Al examen físico sin anormalidades. La paciente presentó dolor intermitente tipo punzante en el hipogastrio, acompañado con tos con expectoración mucopurulenta. Se sospecha TB-MDR, por la clínica, radiografía (con radiopacidad en ápices y patrón intersticial tipo reticular) y el antecedente epidemiológico por contacto con la madre, se realizó baciloscopia con resultado positivo para *Micobacterium*. La paciente no respondió al tratamiento de primera línea, entonces el comité técnico de TB consideró un esquema terapéutico acertado de 2da línea. Se autorizó un tratamiento ambulatorio, el cual dura 9 meses de forma regular y continua, realizando mes a mes controles baciloscópicos y médicos. Durante los primeros 4 meses se administró: amikacina 1gr, moxifloxacino 800 mg cda 12 hs, etionamida 750 mg cada 8 hs, clofazimida 100 mg una vez al día, isoniazida 600 mg cada 12 hs, pirazinamida 1500 mg cada 8 hs, etambutol 1200 mg cada 8 hs. Al 5to mes se modificó la medicación a Moxifloxacino 400 mg una vez al día, Clofazimina 100 mg una vez al día, Pirazinamida 1500 mg cada 8 hs, etambutol 1200 mg cada 8 hs. A los 9 meses fue dada de alta, con evolución favorable demostrada en cultivos baciloscópicos bimensuales con resultados negativos.

Han YR, Wang TH, Gong WP, Liang JQ, An HR.(21)realizaron una revisión sistemática en meta de poder determinar la eficacia clínica de la combinación entre Timopentina y fármacos antituberculosos. Lograron determinar que la gravedad de la TB-MDR está estrechamente relacionada con el nivel de células inmunitarias en los pacientes. Se determinó que la timopentina es un inmunomodulador y juega un rol importante en cuanto a la regulación y mejora de la función inmunológica celular del cuerpo. En los estudios que se realizaron con la utilización de la timopentina se vio que aumentaron las células CD3 y CD4 y disminuyeron las células CD8 a los 2-3 y 6-9 meses después del tratamiento. El tratamiento consistió en dar una inyección intravenosa de timopentina de 1 mg/día durante 15 días. Esta terapia combinada con la timopentina hizo que se acorte el tiempo de la remisión de la tos y esta mejora inmunológica la cual ayuda a mejorar el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente.

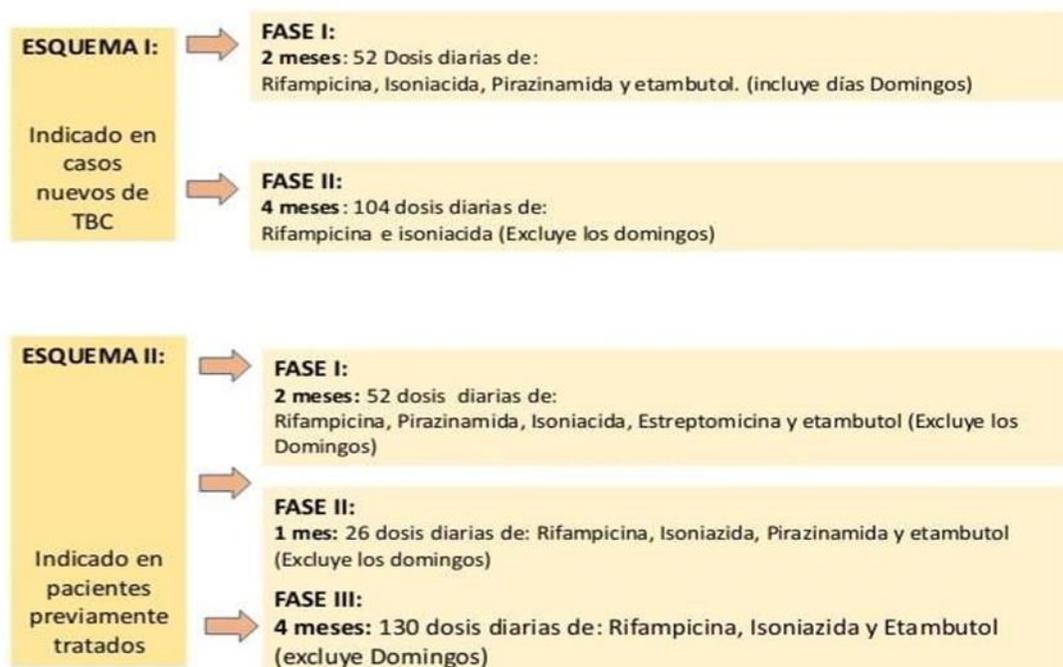


Figura 2: Esquema de tratamiento para TBC, Bolivia 1998. Fuente: elaboración propia en base a (13)

Tabla 1: características de los pacientes TST con TB Resistente a Isoniacida +Rifampicina y Cepa RB

Caso	Edad (años)	Nacionalidad	HIV-1	Cd4(HIV+)	Tipo de TB	Patología asociada	Evolución
A (caso índice)	31	Argentino	Positivo	421	Pulmonar (UCC)	VDRL 8 dilis	Abandonó el tratamiento, fallecido.
B	37	Argentino	Positivo	150	BSC, pleural	Alcoholista*HCV +	Fallecido
C	34	Argentino	Positivo	56	Diseminada	-	Fallecido
D	30	Brasileño	Negativo	-	Pulmonar (BCC)	-	Alta
E	21	Argentino	Negativo	-	Pulmonar (BSC)	Alcoholista VDRL 2 dilis	En tratamiento
F	19	Argentino	Negativo	-	Pulmonar (BCC)		En tratamiento
G	28	Argentino	Positivo	5	Diseminada	Alcoholista VDRL 1 dilHCV + Peritonitis por BK + <i>E. coli</i>	Fallecido

\*Más de un episodio de intoxicación alcohólica aguda semanal.

Tabla Nro 2 Fuente: (19)

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MDR-TB		
TRATAMIENTO INADECUADO E INCOMPLETO	INADECUADA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	OTROS FACTORES
Historia de tratamiento de TB. Carencia de drogas. Errores médicos. Uso de una sola droga para tratar la TB. Adición de una sola droga al tratamiento fallido. Falla en identificar una resistencia preexistente. Inicio de un inadecuado régimen primario.	Cumplimiento deficiente. Enfermedad psiquiátrica. Alcoholismo. Drogadicción. Personas sin hogar. No estancia en un lugar fijo. Duración del tratamiento. Efectos adversos de los fármacos.	Virus del VIH. Mala absorción. Interacciones medicamentosas Residencia en región con conocida alta prevalencia de TB MDR. Exposición conocida a paciente con TB MDR. Distribución inadecuada de los medicamentos.

Tabla 3: clasificación de las drogas anti TB útiles en TB-MDR según su origen Fuente: (12)

Drogas antiguas	Drogas re-propuestas	Nuevas drogas
Drogas de 1ª línea • Isoniacida en alta dosis • Pirazinamida • Etambutol  Inyectables de 2ª línea Aminoglucósidos • Kanamicina (N.R.) • Amikacina  Polipeptídico • Capreomicina (N.R.)  Drogas bacteriostáticas orales • Cicloserina/terizidona • Etionamida/protionamida • PAS (Ácido para-amino salicílico)	Fluoroquinolonas • Levofloxacina • Moxifloxacina • Moxifloxacina en alta dosis  Oxazolidona • Linezolid  Riminofenazina • Clofazimina  Carbapenems + clavulanato • Imipenem-cilastatin  • Meropenem • Ertapenem	Diarilquinolina • Bedaquilina  Nitroimidazopiranos (derivados del metronidazol) • Delamanid* • Pretomanid*

\*No disponibles en Argentina. NR: No recomendadas actualmente por su baja eficacia.

## DISCUSIÓN

Se debe tener en cuenta que existen factores de riesgos que en cierta forma generan TB-MDR, como lo son los tratamientos previos con agentes antituberculosos, HIV positivo, índice de masa corporal menor a 18.5, edad avanzada, sexo masculino, pobre adherencia a fármacos, hematocrito bajo, menos de un año de tratamiento en el momento del fracaso terapéutico, no recibir 2 o más fármacos activos.(19)

La TB-MDR es un problema que genera riesgo social (19) y debemos tener en cuenta la educación en los adolescentes para concientizar la importancia de evitar el uso de sustancias como drogas y alcohol, ya que son componentes muy peligrosos para la transmisión, no solamente de la Tuberculosis sino también de afecciones que pueden transmitirse sexualmente como el HIV/SIDA, hepatitis B, C y sífilis entre otras.(16)

La desnutrición tanto en niños, adolescentes y adultos se asocia con la mayor tasa de mortalidad en los países con bajo recursos y altera el tiempo para la conversión del cultivo de esputo en las personas con TB-MDR. Es necesario implementar programas que puedan erradicar la desnutrición a nivel poblacional y realizar un apoyo nutricional cuando sea necesario en personas que viven con TB-MDR, especialmente en la etapa temprana de tratamiento.(22)

Con respecto al diagnóstico de la TB-MDR, tanto la clínica como la radiografía son indistinguibles de la TB con sensibilidad a los fármacos, por lo tanto, el diagnóstico debe ser siempre microbiológico y/o molecular.(23)

El uso de métodos de diagnósticos molecular rápidos y confiables se recomienda y se practica ampliamente en todo el mundo. Existen ensayos de pruebas moleculares como el “GeneXpert ensayos MTB/RIF y Ultra” y los ensayos de sonda de línea “GenoType MTBDR y Genotipo MTBSRL” que se deberían utilizar ya que éstos logran reducir el tiempo requerido para iniciar la terapia en pacientes con TB y TB-MDR y también para poder realizar el tratamiento adecuado en tiempo y forma.(14)

Por último, es importante que el control de la farmacorresistencia forme parte de la vigilancia rutinaria en todas las personas que estén infectadas por tuberculosis ya que existe mayor probabilidad que estos pacientes generen multirresistencia tanto a fármacos de primera línea como los de segunda.(20)

También se recomienda que se investiguen más trabajos relacionados con la Timopentina y a que este inmunomodulador, asociado a la terapia convencional, mejora la conversión del cultivo de esputo negativo después del tratamiento.(21)

## REFERENCIAS

1. Alvis-Zakzuk NJ, Carrasquilla MD los Á, Gómez VJ, Robledo J, Alvis-Guzmán NR, Hernández JM. Diagnostic accuracy of three technologies for the diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis. *Biomédica*. 1 de septiembre de 2017;37(3):397.
2. González DRC, Suárez DGA, Roberto D, Peña M, Vargas R. Comportamiento de la tuberculosis en adolescentes de 15 a 18 años. *Rev Cuba Pediatría*. :9.
3. Zabaleta A, Llerena C. Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2019;39(4):707-14.
4. Snow KJ, Nelson LJ, Sismanidis C, Sawyer SM, Graham SM. Incidence and prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis among adolescents and young adults: a systematic review. *Epidemiol Infect*. junio de 2018;146(8):946-53.
5. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health*. enero de 2020;4(1):68-79.
6. Beltrame LS. enfermedades infecciosas | tuberculosis. :70.

7. Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, et al. Rapid Diagnosis of Drug Resistance to Fluoroquinolones, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin and Ethambutol Using Genotype MTBDRsl Assay: A Meta-Analysis. Mokrousov I, editor. PLoS ONE. 1 de febrero de 2013;8(2):e55292.
8. Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ, Vescovo M, Aidar OJ, Montaner PJG. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN ADULTOS Y NIÑOS. REVISIÓN NARRATIVA. 2022;13.
9. Palmero DJ, Laniado Laborín R, Caminero Luna JA. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Arch Bronconeumol. octubre de 2008;44(10):578.
10. Vigo A, Solari L, Santos D, Puyén ZM. Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosis de primera línea en Perú: una revisión sistemática de la literatura. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 6 de diciembre de 2019;36(4):636-45.
11. Kaur R, Kachroo K, Sharma J, Vatturi S, Dang A. Diagnostic accuracy of xpert test in tuberculosis detection: A systematic review and metaanalysis. J Glob Infect Dis. 2016;8(1):32.
12. Pillay S, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, Warren R, et al. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. Cochrane Infectious Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 29 de junio de 2021 [citado 5 de octubre de 2022];2021(6). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014841>
13. Espinoza KGC, Romero VVC. TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE DROGORRESISTENTE (XDR): UNA AMENAZA PERMANENTE. 2009;(1):6.
14. Reta MA, Tamene BA, Abate BB, Mensah E, Maningi NE, Fourie PB. Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance in Ethiopia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis. 14 de octubre de 2022;7(10):300.
15. Kajogoo VD, Lalashowi J, Olomi W, Atim MG, Assefa DG, Sabi I. Treatment outcomes of multidrug resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus coinfection in Africa and Asia: Systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg. junio de 2022;78:103753.
16. Ruano DS, Palermo D, Ritacco V, Ambroggi M, Cusmano L, Romano M, et al. Brote de tuberculosis multirresistente en trabajadores sexuales travestidas. Buenos Aires Argentina. 2005;7.
17. Wagnew F, Alene KA, Kelly M, Gray D. The effect of undernutrition on sputum culture conversion and treatment outcomes among people with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. diciembre de 2022;S120197122200635X.
18. Saturno D, Eblen A. TUBERCULOSIS REEMERGING DISEASES. MULTIDRUG RESISTANT. A REPORT CASE. :4.
19. Manuel ÁG, Fernando D la V, Ariel BE, Merle LH, Diana NT, Cherina HB. TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES MEDICAMENTOS. 2013;6.
20. Chávez Salazar MR, Valenzuela Ortega VK, López Contreras FO, Moran Vergara L, Robles Urgilez A Tuberculosis Multirresistente (MDR TB): evolución de un caso resistente a Rifampicina. J Am Health. 4 de julio de 2020;3(3):13-7.
21. Han YR, Wang TH, Gong WP, Liang JQ, An HR. Clinical Efficacy of a Combination of Thymopentin and Antituberculosis Drugs in Treating Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: Meta Analysis. Ther Clin Risk Manag. marzo de 2022;Volume 18:287-98.
22. Wagnew F, Alene KA, Kelly M, Gray D. The effect of undernutrition on sputum culture conversion and treatment outcomes among people with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. diciembre de 2022;S120197122200635X.
23. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, GarcíaPérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. septiembre de 2017;53(9):501-9.

**FINANCIACIÓN**

Ninguna.

**CONFLICTO DE INTERÉS**

Ninguno.