



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN  
LA POBLACIÓN INFANTIL

SAMANIEGO REINOSO DAYANARA MAYTE  
MÉDICA

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA DE LA TUBERCULOSIS  
EN LA POBLACIÓN INFANTIL

SAMANIEGO REINOSO DAYANARA MAYTE  
MÉDICA

MACHALA  
2022



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA  
POBLACIÓN INFANTIL

SAMANIEGO REINOSO DAYANARA MAYTE  
MÉDICA

OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO

MACHALA, 26 DE OCTUBRE DE 2022

MACHALA  
26 de octubre de 2022

# MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA POBLACION INFANTIL

*por* DAYANARA MAYTE SAMANIEGO REINOSO

---

**Fecha de entrega:** 17-oct-2022 03:38p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1926817195

**Nombre del archivo:** OGORRESISTENCIA\_DE\_LA\_TUBERCULOSIS\_EN\_LA\_POBLACION\_INFANTIL.docx  
(239.73K)

**Total de palabras:** 4267

**Total de caracteres:** 22504

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, SAMANIEGO REINOSO DAYANARA MAYTE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN INFANTIL, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de octubre de 2022



SAMANIEGO REINOSO DAYANARA MAYTE  
0706412814

# **MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN INFANTIL**

## **RESUMEN**

La Tuberculosis es considerada como una patología de gran problema a nivel mundial. Pese a las estrategias puestas por la Organización Mundial de la Salud, donde se evidenció una leve reducción de casos durante el año 2015; sin embargo, para el año 2018 nuevamente hubo un incremento de estos casos en la población infantil. Se considera que Ecuador ocupa el noveno puesto en casos de tuberculosis en niños en la Región de Las Américas, y pese a esta posición aún sigue siendo considerada una patología olvidada e ignorada por los sistemas de salud, debido a la menor cantidad de casos a diferencia de los adultos y a su escasa capacidad de infectar, ya que los niños se consideran no bacilíferos. Metodología: Se trata de un estudio de tipo descriptivo retrospectivo, el cual es realizado a través de información de las principales bases de datos científicas como PUBMED, SCIELO, GOOGLE ACADÉMICO. Resultados: Se lograron obtener alrededor de 15 bibliografías científicas en las principales bases de datos antes mencionadas de gran renombre a nivel del mundo, mismas que permitieron recabar información primordial sobre el tema propuesto. Conclusiones: Existen mecanismos importantes formadores de resistencia a fármacos, principalmente a los medicamentos más potentes utilizados en el tratamiento de tuberculosis desde tiempos remotos. A esto se añade ciertos factores de riesgo y/o mecanismos de progresión de la enfermedad como niños con VIH, inmunodeprimidos y desnutridos.

**Palabras Claves:** Mycobacterium Tuberculosis, Vacuna BCG, Inmunidad Celular, Inmunidad Adaptativa, Mortalidad en la infancia.

# MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE OF TUBERCULOSIS IN THE CHILD POPULATION

## ABSTRACT

Tuberculosis is considered a pathology of great problem worldwide. Despite the strategies put in place by the World Health Organization, where there was evidence of a slight reduction in cases during 2015; however, for the year 2018 there was again an increase in these cases in the child population. It is considered that Ecuador ranks ninth in cases of tuberculosis in children in the Region of the Americas, and despite this position it is still considered a forgotten pathology and ignored by health systems, due to the lower number of cases unlike of adults and their low capacity to infect, since children are considered non- baciliferous. Methodology: This is a retrospective descriptive study, which is carried out through information from the main scientific databases such as PUBMED, SCIELO, GOOGLE ACADEMIC. Results: Around 15 scientific bibliographies were obtained in the main databases mentioned above, of great renown worldwide, which allowed the collection of essential information on the proposed topic. Conclusions: There are important mechanisms for drug resistance, mainly to the most powerful drugs used in the treatment of tuberculosis since ancient times. Added to this are certain risk factors and/or mechanisms of disease progression such as children with HIV, immunocompromised and malnourished.

**Keywords:** Mycobacterium Tuberculosis, BCG Vaccine, Cellular Immunity, Adaptive Immunity, Mortality in childhood.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>DESARROLLO</b> .....	7
<b>FISIOPATOLOGÍA</b> .....	7
<b>MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA</b> .....	9
Moleculares.....	9
Coinfección por VIH.....	13
Antibióticos.....	14
Vacuna BCG.....	14
<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	15
Imágenes.....	15
Prueba de tuberculina (PT).....	16
Prueba de Liberación de Interferón Gamma (IGRAS).....	17
Bacteriológicas.....	17
<b>TERAPIA PREVENTIVA</b> .....	18
<b>TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS</b> .....	20



Tuberculosis monorresistente a fármacos de primera línea.....	24
Tuberculosis multirresistente.....	25
<b>CUIDADO Y VIGILANCIA DEL NIÑO CON TUBERCULOSIS</b>	
<b>DROGORRESISTENTE</b> .....	27
<b>CONCLUSIÓN.</b> .....	29
<b>BIBLIOGRAFÍA.</b> .....	31

## TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Genes asociados a drogorresistencia de la Tuberculosis.....	11
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de situación de riesgo de infección por M. Tuberculosis (MTB).....	18
<b>Tabla 3.</b> Distribución de fármacos por grupos de prioridad de la OMS y dosis, recomendados en el tratamiento de la TB-RR y TB-MDR.....	20

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Evolución tras la exposición a Mycobacterium tuberculosis (MTB).....	8
<b>Figura 2.</b> Regímenes de tratamiento para TB – MDR.....	27

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es considerada como una de las patologías más antiguas y graves de distribución mundial. Aproximadamente 1 de cada 3 personas en el mundo está contagiada. La Organización Mundial de la Salud en el año 2000, implementó entre los objetivos del milenio, a la lucha contra la tuberculosis; por lo que para el año 2015 se logró una reducción de casos; sin embargo, aún sigue considerándose como una patología desafiante y de grave problema de salud. (1)

La Organización Mundial de la Salud para el año 2018 plantea una incidencia de aproximadamente 10 millones de infectados de tuberculosis a nivel de todo el mundo, de los cuales el 10% de la cifra antes mencionada corresponden a niños, enfatizando que esta incidencia es mayor en poblaciones como Asia y África con un 87%, mientras que países de la Unión Europea y Las Américas tienen 3% del total cada una. (2)

Ecuador se encuentra actualmente ocupando el noveno lugar en casos de Tuberculosis en la Región de las Américas; para el año 2017 se notificaron 43 casos nuevos por cada 100.000 habitantes; y al igual que otros países latinoamericanos, no se cuenta con una base de datos específica de esta enfermedad en la población infantil, lo que conlleva a no poder plantearse objetivos que ayuden a direccionar estrategias que direccionen hacia la prevención de tuberculosis en niños y adolescentes. (3)

Es por la menor cantidad de casos pediátricos comparada con la incidencia en el adulto, que se considera una patología ignorada en el ámbito de la pediatría; así como también a la limitación de su diagnóstico por la presencia de sintomatología inespecífica, su escasa capacidad infectiva y su vinculación socioeconómica. (4)

En países desarrollados la tuberculosis en la población infantil se presenta con una incidencia

del 5% del total de los casos, a diferencia de los países subdesarrollados con una representación del 10 – 20% de los casos. Según estimaciones con modelos matemáticos, se concluye que aproximadamente se producen 1 millón de casos de tuberculosis en niños y adolescentes por año en el mundo, lo que representa alrededor del 12% del total de 10 millones de casos anuales en adultos en el año 2019. (4)

Del número estimado de casos de tuberculosis infantil, alrededor del 90% de los mismos, no enferma, quedando la enfermedad como latente y reservorio para futura transmisión; por otra parte, el 10% hace referencia a los niños que enferman, ocurriendo dentro de los primeros 5 años después de la infección, en donde se relacionan con factores de riesgo principales dentro de los cuales se encuentra la edad e inmunodeficiencias principalmente en niños portadores de VIH, de los cuales depende la progresión de la enfermedad. (5)

En este trabajo académico, se busca identificar los principales mecanismos que intervienen y se relacionan con la drogorresistencia de la tuberculosis en la población infantil, a través de la búsqueda sistematizada de artículos de evidencia científica más actualizada perteneciente a los últimos 5 años establecidos dentro de los criterios de la literatura médica que permitan esclarecer las principales pautas de drogorresistencia y el diagnóstico y manejo que se encuentra establecido en la actualidad ante la presencia de la patología antes descrita.

## **DESARROLLO**

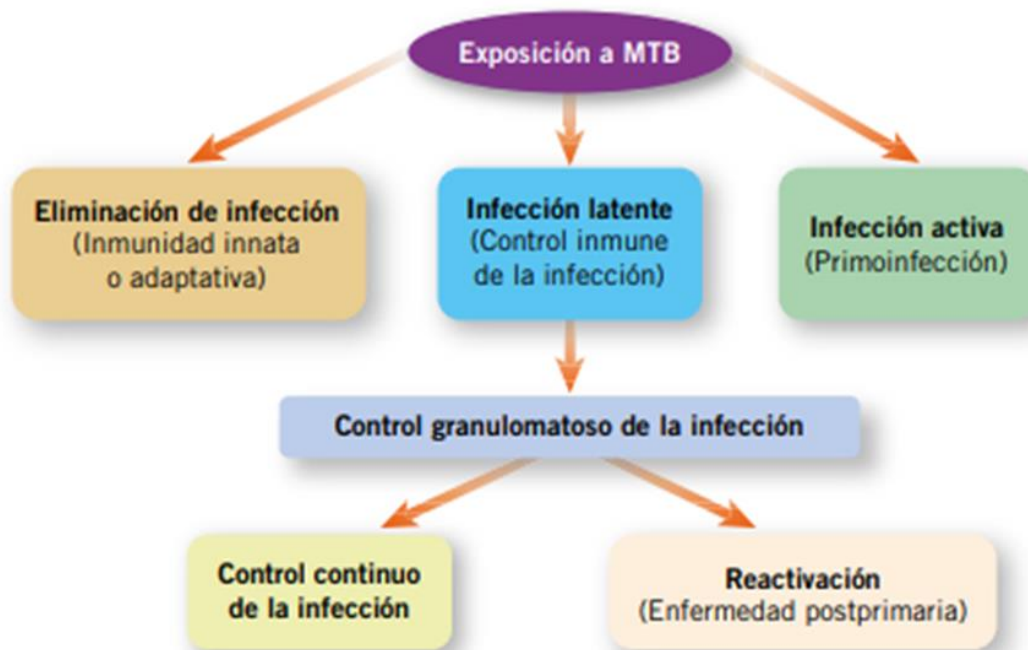
La tuberculosis (TB) es una patología causante de infección en casi cualquier parte del cuerpo; sin embargo, se considera principalmente como una enfermedad que afecta mayoritariamente a las vías respiratorias inferiores, misma que inicia como una infección primaria en donde el contagio a la población infantil es netamente por el contacto y/o exposición a un adulto diagnosticado de TB. (6)

En otras palabras, los niños suelen eliminar pocas o pequeñas cantidades de bacilos en las secreciones respiratorias, por lo que no se consideran fuente de contagio; de esta manera, la transmisión de la tuberculosis se infiere del contacto con un adulto portador, y no solo del contacto con otro niño infectado. (4)

## **FISIOPATOLOGÍA**

Se estima que alrededor del 30% de los niños expuestos a un adulto bacilífero resultan infectados, de los cuales el 90% controla la infección. Por lo general, se es necesario que el niño precise una convivencia estrecha y mantenida con el enfermo bacilífero de alrededor de 4 horas diarias para la transmisión de la infección por vía inhalatoria; sin embargo, han existido casos donde solo han bastado entre 15 a 20 minutos para lograr infectarse. (4)

Figura 1. Evolución de la TB después de la exposición a la micobacteria (MTB)



FUENTE: Ramos Amador. 2021

En la exposición a tuberculosis, es muy importante la participación de la inmunidad celular, ya que se considera que tiene un papel fundamental en el control de la infección. En niños que poseen una alteración de la inmunidad por diversas patologías en la que se encuentra el VIH, inmunodeficiencias primarias, tratamientos con esteroides por tiempo prolongado o en aquellos que reciben terapias biológicas; su riesgo de desarrollar la enfermedad es muy elevado. (4)

Tras la exposición al enfermo bacilífero, en la primoinfección, el bacilo generalmente llega al pulmón, produciéndose una fagocitosis gracias a los macrófagos alveolares; estos macrófagos infectados, se unen a los lisosomas para dar origen al complejo de fagolisosoma, en el cual se va a producir una actividad bactericida que se componen de radicales de nitrógeno y también de oxígeno que van a suprimir y por ende matar al mycobacterium, impidiendo su crecimiento. Cabe recalcar, que esta respuesta inmunitaria innata inicial es suficiente en la mayoría de los

casos; pero, en los pacientes en donde la respuesta es insuficiente y el mycobacterium continúa multiplicándose dentro del macrófago, extendiéndose a través del intersticio pulmonar avanzando por los ganglios linfáticos regionales, así como también por los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos; se activa una respuesta inmune denominada adaptativa, en el lugar de la infección, en donde es fundamental la participación de los linfocitos B y sobre todo de los linfocitos T de CD4 y CD8 mismos que producen IFN- $\gamma$  para lograr controlar la infección, en donde van a producir la formación de granulomas, mismos que se encuentran compuestos por macrófagos, células dendríticas, linfocitos y células epiteliales. (4)

Normalmente, la formación de dichos granulomas suele ser suficiente para controlar la infección tuberculosa, pero no eliminan la carga bacteriana que puede persistir durante décadas en el microambiente, considerada infección tuberculosa latente (ITBL) (4)

La ITBL es definida como la evidencia de la sensibilización inmune a la micobacteria sin síntomas clínicos de enfermedad. No obstante, se han evidenciado ciertos casos, frecuentemente en niños pequeños y en aquellos que se encuentran inmunodeprimidos, e donde la inmunidad adaptativa no es suficiente para controlar el grado de infección produciendo replicación y multiplicación del mycobacterium, con progresión de la infección ocasionando la enfermedad ya sea de origen pulmonar o diseminada, llamada enfermedad extrapulmonar, produciendo una forma de tuberculosis conocida como infección primaria de TB y/o primoinfección, misma que se presenta en los primeros meses tras el contagio. Figura 1. (4)

## **MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA**

### **- Moleculares**

**ISONIACIDA:** Considerado desde la antigüedad como un poderoso agente antituberculoso y bactericida para el tratamiento de la tuberculosis, es particularmente efectivo en la etapa de replicación de la bacteria. No es claro aún su mecanismo de acción, sin embargo, se considera que este fármaco se transforma en su principio activo a través de la participación de la enzima catalasa-peroxidasa, que inhibe la síntesis de ácido micólico en las paredes bacterianas permitiendo la susceptibilidad del microorganismo a la acción de radicales de oxígeno reactivo y otros elementos externos de respuesta del huésped. (7). La resistencia a isoniacida se encuentra mediada hasta en alrededor del 90% de los casos por mutaciones o deleciones en los genes *katG* y/o *inhA*. (8)

El gen *katG* codifica para la enzima catalasa-peroxidasa, por ende, cualquier mutación o deleción a nivel de este gen se asocia a la presencia de cepas micobacterianas resistentes a la isoniacida. (7)

La causa número dos se debe a mutaciones que afectan el gen *inhA* en su regulador, los mismos que codifican para la proteína *inhA* responsable de la producción de ácidos grasos. Las mutaciones en los genes *katG* e *inhA* están asociadas con el 70% al 80% de los aislados resistentes a isoniacida, sin embargo, un aproximado del 15 al 25% de las cepas resistentes a la isoniacida, contienen un genotipo silvestre en el gen *katG* como en el *inhA*; por lo que actualmente se está investigando un segundo mecanismo de resistencia. (7).

**RIFAMPICINA:** Se considera otro de los fármacos más importantes dentro del tratamiento contra la tuberculosis dado a su fuerte actividad bactericida, sin embargo, debido a su incorrecta administración el número de cepas resistentes a este fármaco ha aumentado significativamente.

Tiene como mecanismo de acción la unión a la ARN polimerasa micobacteriana, interfiriendo en su proceso de replicación y síntesis de los ácidos nucleicos (7). Esta enzima se encuentra conformada a su vez por cuatro subunidades, de las cuales la subunidad  $\beta$  participa en la iniciación y elongación de síntesis de ARN mensajero. En alrededor del 97% de los casos de resistencia a este fármaco, se debe a mutaciones de las cuales incluye las deleciones, sustituciones o incluso inserciones en el gen *rpoB* que se encuentra codificando esta subunidad. (8). Según diversos estudios, se obtuvieron resultados que demostraron que alrededor de un 40 al 70% de los aislados, presentaron mutaciones significativas en el codón 531 Ser por Leu. Por otro lado, de un 32 al 36% de las cepas estudiadas presentaron cambios en el codón 526 His y del 7 al 9% se evidenciaron mutaciones en el codón 516 Asp. Sin embargo, otros codones (p. ej., 498, 511–518, 524–527, 456, 531, 533) produjeron mutaciones o deleciones menos frecuentes. (Tabla 1). (7)

Tabla 1 Genes asociados a drogorresistencia de la Tuberculosis

<b>MECANISMOS DE DROGORRESISTENCIA</b>			
<b>FÁRMACO</b>	<b>GEN</b>	<b>MECANISMO DE RESISTENCIA</b>	<b>FRECUENCIA DE MUTACIONES</b>
<b>Isoniacida</b>	<i>katG</i>	Codifica para la enzima catalasa – peroxidasa, encargada de transformar la isoniacida en el principio activo, inhibiendo la síntesis del ácido micólico	50 – 68%



	inhA	Codifica la síntesis de la proteína enoil ACP reductasa, implicada en la producción de ácidos grasos de la micobacteria	21 – 34%
<b>Rifampicina</b>	rpoB	Codifica para la subunidad B de la RNA polimerasa, a la cual se une la rifampicina, interfiriendo en la síntesis del ácido nucleico en el proceso de replicación bacteriana	96 – 98%
<b>Pirazinamida</b>	pncA	Codifica para la enzima pirazinamidasasa, la cual transforma la pirazinamida en ácido piracinoico, resultando de un pH ácido que parece ser el causante del efecto contra M. Tuberculosis	72 – 97%
<b>Estreptomycinina</b>	rpsL	Codifica para la unidad ribosomal S12, al cual se une la estreptomycinina para inhibir la síntesis proteica	64 – 67%
	rrS	Codifica para el ARN 16S, al cual se une la estreptomycinina para inhibir la síntesis proteica	8 – 21%

<b>Etambutol</b>	embB	Codifica la síntesis de la enzima arabinosiltransferasa, relacionada con la síntesis de polímeros de arabinosa y galactosa de la pared celular, lo cual incrementa la permeabilidad y la entrada en mayor cantidad de los otros medicamentos	47 – 65%
------------------	------	--	----------

ACP: Proteína transportadora de acilo

FUENTE: Cuevas Córdoba. 2010

- Coinfección por VIH

La infección por VIH tiene un papel importante en cuanto a la carga de morbilidad en la población infantil que pertenece a países de bajos y medianos ingresos, principalmente aquellos con coinfección por el VIH, poseen una tasa de letalidad mucho más alta que los que no tienen el virus. Se considera que no existe ningún otro factor que posea un efecto de progresión de infección latente de tuberculosis a enfermedad activa como la infección por VIH, es por ello que se estima que en aquellos pacientes VIH positivo tiene un riesgo considerable de 20 a 40 veces mayor de progresar a enfermedad activa primaria y un riesgo de 50 a 110 veces mayor de progreso de LBTI a enfermedad activa. (6)

En primera instancia, se pensó en que la razón detrás del gran aumento del riesgo de progresión a enfermedad se debía a la reducción de CD4, sin embargo, se ha evidenciado que el riesgo de TB activa aumenta en aquellos pacientes infectados por el VIH poco después de haber contraído el virus, aun cuando los recuentos de CD4 se encuentran en valores normales.

Aunque también existen otros factores, en los que destaca el reclutamiento y función de las células CD4 en sitios de infección, considerado como factor importante en coinfección de TB y VIH, aunque no esté del todo claro, por lo que aún se están realizando estudios que puedan definir esta relación con mucha más claridad. (6)

- Antibióticos

Según la Revista Española de Salud Pública, el uso previo de antibióticos antituberculosos se encuentra considerado como un factor de alto riesgo para el desarrollo de resistencia a los fármacos, cuyo mecanismo se encuentra relacionado con la exposición de bacterias a dosis subterapéuticas del antibiótico administrado favoreciendo de esta manera la presencia de deleciones o mutaciones en los diferentes genes antes expuestos, mismos que se encuentran codificando blancos de antibióticos. Es por ello que la OMS, ofrece un estimado de alrededor del 21% de casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB/MDR) ha tenido cierto grado de exposición previo a un esquema de tratamiento con medicamentos a dosis inadecuadas o simplemente una pobre adherencia terapéutica. (9)

- Vacuna BCG

Alrededor de 2017, la tuberculosis fue reconocida como la principal causa de muerte por causas infecciosas, con más de 10 millones de casos nuevos en todo el mundo, de los cuales 1,3 millones resultaron en muerte. Con base en estos datos, se ha demostrado que la vacuna BCG es muy segura y efectiva para reducir el riesgo de desarrollo clínico de tuberculosis, especialmente en la forma pediátrica, las múltiples revisiones científicas sugieren que la vacuna proporciona del 44 % al 99 % de protección global contra la tuberculosis evidenciados en 11 estudios de cohorte y hasta el 82% y el 64% de protección neonatal y en niños escolares, respectivamente. Sin embargo, los casos de tuberculosis infantil van en aumento y se consideran un grave problema de salud. (10)

Generalmente son los lactantes y los niños más pequeños, es decir los menores de 2 años, quienes se encuentran en riesgo inminente de desarrollar tuberculosis diseminada grave con una alta mortalidad, si es que no son debidamente vacunados con BCG. Por otro lado, el recién nacido no vacunado, quien se expone a la madre o al padre con la bacteria durante su período más vulnerable, no estando protegido, es muy probable que adquiera la enfermedad. En los lactantes el riesgo de adquirir o desarrollar una infección primaria es muy alto, con un porcentaje de aproximadamente del 40 a 60% en el primer año de vida; así como también, el tiempo entre la infección y el desarrollo de la enfermedad se acorta aún más a diferencia de los niños mayores. (10)

## **DIAGNÓSTICO**

La base del diagnóstico de la tuberculosis está relacionada con la sospecha clínica, el examen radiológico y microbiológico. En algunos casos de TB infantil resistente a los medicamentos no se puede distinguir clínica y radiológicamente de la TB sensible a los medicamentos, es por ello que se debe valorar minuciosamente estos tres aspectos principales que forman parte de los pilares del diagnóstico de TB. (11)

### **- Imágenes**

**Radiografía de Tórax:** En la actualidad la RX de Tórax constituye una de las herramientas básicas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con TB. Aunque la presencia de una RX se encuentre supuestamente normal, no descarta la posibilidad y/o presencia de alguna enfermedad pulmonar, por lo que se debe tener mucho cuidado en la valoración e interpretación radiológica, ya que se debe considerar cualquier hallazgo como sospechoso. (12)

**Tomografía computarizada de tórax:** Este enfoque se puede utilizar como complemento de una

radiografía de tórax cuando el diagnóstico es dudoso o se sospecha la propagación de la enfermedad; en este caso, se debe realizar usando medio de contraste endovenoso, mismo que nos permita una mejor visualización y determinación de la presencia de adenopatías hiliares, usando el medio de contraste en dosis bajas, mismas que se encuentren netamente adaptadas a la edad de cada niño. (12)

Ecografía Torácica: Permite valorar principalmente la presencia de derrame pleural o pericárdico; también se usa como guía para la realización de punciones diagnósticas. Sin embargo, una ecografía no suele dar buenos resultados ya que no permite evidenciar un derrame tuberculoso causado por gérmenes habituales, pero se puede evidenciar adenopatías, mismas que se encuentran presentes en un 95% de los niños y que la Radiografía de tórax no puede evidenciar. (12)

- Prueba de tuberculina (PT)

La PPD (derivado de la proteína purificada) o prueba de Mantoux, se considera una reacción de hipersensibilidad a una inyección que se coloca a nivel intradérmico compuesto por proteínas purificadas del complejo micobacteriano; este test se considera como un instrumento diagnóstico de gran utilidad, sin embargo, aún sigue siendo controversial en los niños. En niños con alto riesgo de infección por VIH, desnutrición o inmunosupresión, la prueba se considera positiva si la induración es mayor o igual a  $< 5$  mm; en niños sin factores de riesgo se considera positiva una induración mayor o igual a 10 mm. (12)

Es considerada también, una prueba de tuberculina positiva, un cambio en el PPD  $< 10$  mm en los últimos dos años, que aumentan 6 mm o más por encima de los 10 mm; en ese caso, un paciente que presente una reacción mayor o igual a 15 mm, posee una alta probabilidad de ser una infección tuberculosa secundaria. (12)

- Prueba de Liberación de Interferón Gamma (IGRAS)

Son considerados inmunoensayos que permiten detectar el interferón gamma producidos por los linfocitos T (LT) que son sensibles a antígenos micobacterianos específicos. Entre los métodos mayormente usados encontramos dos: El primero es el Quantiferón TB GOLD, que evalúa la respuesta a los antígenos ESAT-6, CFP-10 y TB7; es una prueba ELISA con un valor de detección positivo mayor o igual a 0.35ui/ml y más del 25% del control negativo. El segundo método es el T-SPOT TB, utilizando técnica ELISPOT, utilizando antígenos ESAT-6 y CFP-10 y mide el número de linfocitos T productores de interferón gamma frente a estos antígenos; se considera positivo cuando el valor resultante es mayor o igual a 8. Esta prueba a diferencia de la PPD ofrece una mayor sensibilidad y especificidad en pacientes de vacunas de un 89 – 100% frente a un 49 – 65% respectivamente. (12)

- Bacteriológicas

1. Baciloscopia (BK): Es una prueba que requiere un número mínimo de bacilos (5000 bacilos/ml). Se la realiza mediante la recolección de esputo del niño en caso de que lo presente; aunque, también se puede inducir el esputo con el uso de una solución hipertónica. Se debe recolectar la muestra al menos 2 BK ya sea en 1 solo día o más.
2. Cultivo: Es una prueba que, a diferencia de la baciloscopia, requiere una cantidad mínima de bacilos de alrededor de 10 bacilos/ml para considerarse positiva; para ello existen diferentes medios como:
  - a. Cultivo Sólido: Por lo general, esta prueba tiene una duración de 3 – 6 semanas en dar un resultado positivo. Se debe realizar este tipo de cultivo para detectar y determinar la resistencia a los medicamentos.
  - b. Cultivo Líquido: Esta prueba tiene una duración de 1 – 3 semanas. Posee una sensibilidad de un 88% vs 76%. Permite a su vez una lectura automatizada continua del

crecimiento micobacteriano; sin embargo, no permite la diferenciación de los diversos tipos de mycobacterium. (12)

## **TERAPIA PREVENTIVA**

Para iniciar una terapia preventiva, se debe en primer lugar tratar de mantener un alto grado de sospecha y evaluar la condición, el estado familiar y la condición epidemiológica que involucra al paciente pediátrico; principalmente en aquellos considerados de alto riesgo como los que viven con adultos portadores de VIH, los extranjeros de países o áreas que se consideran de alta endemia por TB. (4)

Tabla 2 Valoración de Medio de riesgo de infección por Mycobacterium Tuberculosis (MTB)

<b>CLASIFICACIÓN DE SITUACIÓN DE RIESGO DE INFECCIÓN POR M. TUBERCULOSIS (MTB)</b>
<b>Exposición a tuberculosis sin infección</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>· Contacto en los últimos 3 meses, estrecho, con paciente con TB.</li><li>· PT y/o IGRA negativos</li><li>· Ausencia de clínica compatible</li><li>· Radiografía torácica normal</li></ul>
<b>Infección Tuberculosa Latente (ITBL)</b>

- PT y/o IGRA positivo
- Asintomático con RX de tórax normal
  - Aunque no se documente la existencia de un contacto con TB
  - Antes de confirmar ITBL, es obligado descartar enfermedad y realizar una RX de tórax

### **Enfermedad Tuberculosa**

- Diagnóstico de certeza: cultivo o PCR positiva para MTB
- Diagnóstico de sospecha: clínica compatible y hallazgos sugestivos radiográficos, analíticos y/o anatomopatológicos
  - En niños, es difícil obtener cultivos o PCR (+) y se realiza habitualmente diagnóstico de sospecha.
  - La PT suele ser positiva, aunque en formas iniciales o diseminadas puede ser negativa. En casos de sospecha clínica, debemos tratar siempre, a pesar de PT o IGRA negativos

FUENTE: Ramos Amador. 2021

En la valoración del entorno del niño, se debe requerir principal atención en medidas como infraestructura, flujo de aire, desinfección del aire; así como también el manejo de los pacientes que se encuentran cursando con sintomatología de tos; si se usa de forma adecuada y correcta la mascarilla facial y el aislamiento respiratorio en pacientes potencialmente infecciosos. (13)

Otro método de prevención de TB es la vacuna BCG, como ya se ha mencionado anteriormente, se estima que esta vacuna ofrece una efectividad en torno al 80% contra la Tuberculosis diseminada y Tuberculosis meníngea, tanto en lactantes como en niños pequeños, además de cepas susceptibles y también resistentes; por lo que en la actualidad es considerado como



estrategia de la Organización Mundial de la Salud para países altamente propensos a esta enfermedad. (4)

## TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS

- Tuberculosis monorresistente: Cepa resistente a un medicamento de primera línea
- Tuberculosis polirresistente: Cepa resistente a más de un medicamento, diferente a la combinación de Isoniacida y Rifampicina.
- Tuberculosis Multidrogorresistente (MDR): Cepa resistente a Isoniacida y Rifampicina. (14)

Tabla 3 Distribución de fármacos por grupos de prioridad de la OMS y dosis, recomendados en el tratamiento de la TB-RR y TB-MDR

GRUPO	FÁRMACO	SIGLA	DOSIS	TOXICIDAD
GRUPO A  Fluoro Quinolonas	Levofloxacino	Lfx	10 – 15 mg/kg/día	Molestias GI, parestesias, insomnio, rotura de tendón
	Moxifloxacino	Mfx	7.5 – 10 mg/kg/día	Como levofloxacino, prolongación QT

	Gatifloxacino	Gfx	400 mg/día	Como levofloxacino, prolongación QT, Disglucemia
<b>GRUPO B</b> - <b>Inyectables de segunda línea</b>	Amikacina	Ama	15 - 30mg/kg/día	Nefrotoxicidad, ototoxicidad
	Capreomicina	Cm	15 – 30 mg/kg/día	Como amikacina
	Kanamicina	Km	15 – 30 mg/kg/día	Como amikacina
	Estreptomicina	Sm	20 – 40 mg/kg/día	Como amikacina
<b>GRUPO C</b> - <b>Otros fármacos prioritarios de segunda línea</b>	Etionamida/Protionamida	Eto/Pto	15 – 20 mg/kg/día	Molestias GI, sabor metálico, trastornos endócrinos
	Cicloserina/Terizidona	Cs/Trd	10 – 20 mg/kg/día	Trastornos psiquiátricos, convulsiones

	Linezolid	Lzd	10 mg/kg cada 8 – 12 h	Molestias GI, mielosupresión, neuropatía, acidosis
	Clofazimina	Cfz	1 mg/kg/día	Hipopigmentación, xerosis, prolongación QT
<b>GRUPO D</b> <b>- Fármacos</b> <b>adicionales</b> <b>(no del</b> <b>tratamiento</b> <b>o central</b> <b>TB –</b> <b>MDR)</b>	<b>D1</b> Pirazinamida	Z	30 – 40 mg/kg/día	Artralgias, hepatotoxicidad, hiperuricemia, rash
	<b>D1</b> Etambutol	E	15 – 25 mg/kg/día	Neuritis retrobulbar
	<b>D1</b> Isoniazida altas dosis	hH	15 – 20 mg/kg/día	Hepatotoxicidad, neuropatía periférica
	<b>D2</b> Bedaquilina	Bdq	400 mg/día	Molestias GI, hepatotoxicidad, prolongación QT

<b>D2</b> Delamanid	Dlm	50 – 100 mg cada 12 horas	Molestias GI, parestias, ansiedad, prolongación QT
<b>D3</b> Ác p – aminosalícílico	PAS	200 – 300 mg/kg/día	Molestias GI, hipotiroidismo, hepatotoxicidad
<b>D3</b> Imipinem - Cilastatina	Imp/Cln	---	Molestias GI, convulsiones
<b>D3</b> Meropenem	Mpm	20 – 40 mg/kg cada 8 h	Como imipinem
D3 Amoxi - Clavulánico	Amx/Clv	40 mg/kg cada 12 h	Molestias GI, hipersensibilidad
D3 Tioacetazona	Th	2,5 mg/kg/día	Stevens Johnson, molestias GI

## GI: Gastrointestinales

1. Los medicamentos de los grupos A y C se muestran en orden decreciente de preferencia de uso
2. Levofloxacino: menores de 5 años, 7,5 – 10 mg/kg cada 12 h; mayores de 5 años, 10 – 15 mg/kg/día
3. Linezolid: hasta 11 años, 10 mg/kg cada 8h; mayores de 11 años, 10 mg/kg cada 12h
4. Isoniazida altas dosis: dosis máxima 300 mg/día
5. Bedaquilina: 400 mg/día durante 14 días, seguido de 200 mg 3 veces a la semana
6. Delamanid: 14 días si 20 – 34 kg; 50 mg cada 12 h; más de 35 kg; 100 mg cada 12 h
7. PAS: dosis 200 – 300 mg/kg/día, dividido 2 – 3 dosis al día
8. Carbapenems y Clavulánico se deben utilizar en combinación; la única presentación de clavulánico es en combinación con amoxicilina
9. Imipenem: en niños se prefiere meropenem
10. Contraindicado en VIH

FUENTE: Mellado Peña. 2017

## **Tuberculosis monorresistente a medicamentos de primera línea**

- Profilaxis Postexposición

Se prescribirán medidas preventivas para niños menores de 5 años y pacientes con el sistema inmunitario debilitado, al igual que en la tuberculosis sensible. En aquellos pacientes expuestos a cepas isoniácida (H) resistentes y sensibles a Rifampicina (R), se debe administrar R; y en aquellos con resistencia a R, se debe administrar H. (14)

- Infección Tuberculosa latente (ITBL)

Para cepas resistentes a H se debe administrar R durante 4 meses, y para cepas resistentes a otros fármacos y susceptibles a H se debe administrar tratamiento convencional con H durante 6 a 9 meses. (14)

- Enfermedad resistente a isoniacida

En este caso se debe administrar Rifampicina/Pirazinamida/Etambutol (RZE) o RZE + Fluoroquinolona (FQ) por un periodo de 6 a 9 meses, o RZ + FQ por un periodo de 9 a 12 meses, en fase de inducción y mantenimiento, se conserva el mismo esquema o 2RZE + 10 RE. (14)

- Enfermedad resistente a rifampicina

Independientemente de la cepa resistente a H, se debe seguir el mismo régimen de tratamiento de TB-MDR hasta que se pueda identificar su resistencia. (14)

**NOTA:** Según Palmero, D. En la actualidad existen nuevas y abundantes evidencias científicas que han demostrado que el uso de fluoroquinolonas en pacientes pediátricos es seguro para los mismos, incluso cuando es necesario su uso prolongado. (15).

### **Tuberculosis multirresistente**

- Profilaxis Postexposición

Existen dos alternativas de prevención con poca evidencia científica las cuales son:

- a. Observación clínica sin iniciar tratamiento profiláctico.
- b. Administración de uno o dos medicamentos con alguna sensibilidad conocida.

En regímenes que se recomiendan en pacientes pediátricos, se encuentran las FQ como la levofloxacino o moxifloxacino; misma que consta con evidencia científica sobre su perfil tanto bactericida como de seguridad. (14)

- Infección tuberculosa latente multirresistente

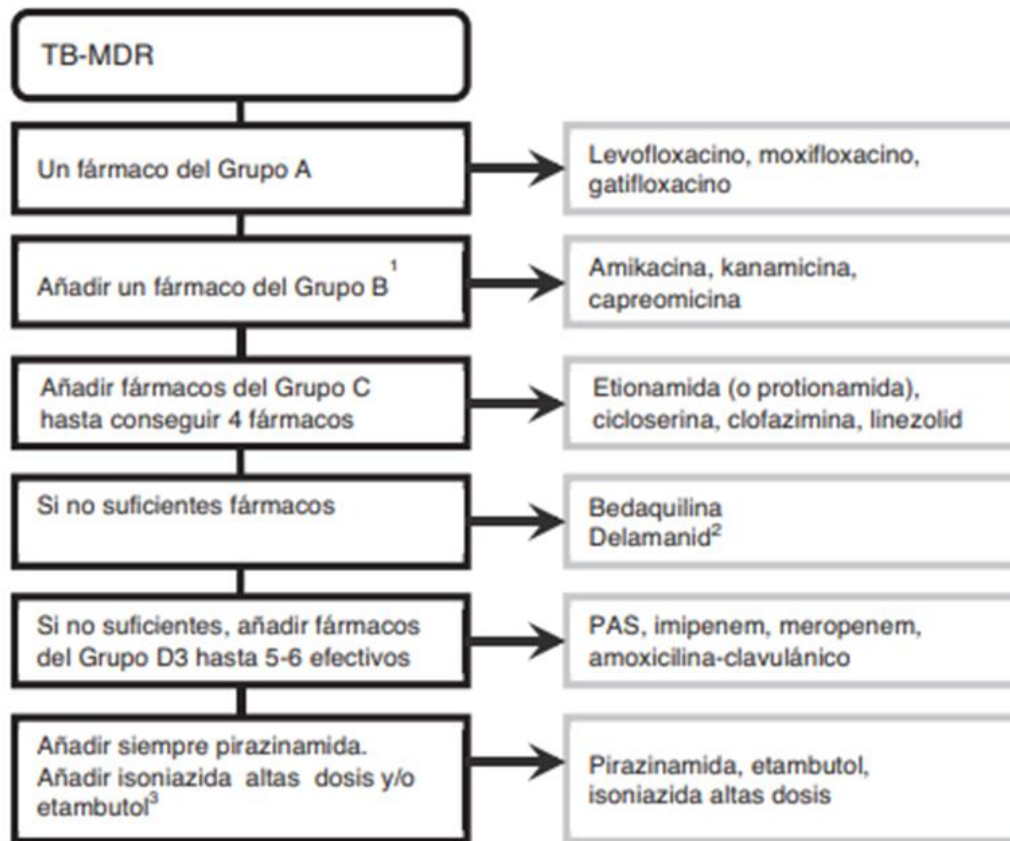
El tratamiento recomendado es la administración de FQ por un periodo de 6 a 9 meses (Moxifloxacino sólo se administra en mayores de 12 años), combinado con otro fármaco como Etambutol o Etionamida (Eto), valorando la administración de H a altas dosis. (14)

- Enfermedad Tuberculosa Multirresistente

En este tipo de casos de tuberculosis pediátrica, el tratamiento debe ser manejado por un especialista en enfermedades infecciosas, ya que su tratamiento tendrá un periodo de duración entre 18 – 24 meses. La Fase Inicial consta de 6 a 8 meses y puede valorar su acortamiento a un periodo de 4 a 6 meses en adenopatías mediastínicas, con un tratamiento que consiste en al menos 5 medicamentos con sensibilidad conocida, mientras que en la Fase de Mantenimiento al menos 3 medicamentos con sensibilidad conocida. (14)

Si no se llegase a reunir los 5 fármacos para el tratamiento, inmediatamente se procederá a incrementar un medicamento del grupo D2 y si es necesario, algunos fármacos del grupo D3. Además de los 5 fármacos que forman parte del tratamiento, se deberá añadir siempre isoniacida a altas dosis, siempre que se encuentre evidenciada la no resistencia a H, es decir, que se confirme que no existen mutaciones, depleciones o sustituciones en los genes katG y/o inhA. (14)

Figura 2. Regímenes de tratamiento para TB – MDR



<sup>1</sup> En formas no graves (sin diseminación, sin afectación extrapulmonar y en huésped no inmunodeprimido), se podría omitir o acortar la administración de aminoglucósidos a 3-4 meses.

<sup>2</sup> Los estudios pediátricos con bedaquilina y delamanid están en desarrollo; su uso se limita a casos TB-XDR, de fracaso terapéutico o toxicidad.

<sup>3</sup> Además de los 5-6 fármacos efectivos, se recomienda añadir siempre H a altas dosis (si no hay resistencia alta a H o mutación kat-G), y/o E

FUENTE: Mellado Peña. 2017

## CUIDADO Y VIGILANCIA DEL NIÑO CON TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE

La vigilancia de los casos pediátricos con tuberculosis drogorresistente o multidrogorresistente, se deberá realizar en unidades de salud adecuadas y que cuenten con experiencia en esta



patología. Pese a que el paciente pediátrico no es bacilífero, se recomienda que permanezca ingresado en dicha casa de salud en una sala de presión negativa, buscando obtener 3 muestras de BK (-) en intervalos de una semana. (14)

En cuanto al personal de salud, acompañantes y/o familiares del paciente, deben tener precaución al estar en contacto con el mismo, por lo que se debe educar y recomendar el uso de mascarilla para asegurar la no contagiosidad, además de ofrecer al niño un apoyo psicológico. (14)

## CONCLUSIÓN

No existe una base de datos específica ni segura de casos de tuberculosis en la población infantil perteneciente a Ecuador, por lo que se ofrecen solo datos estimados, en donde se puede evidenciar un incremento de casos, que afirma que esta patología es un gran problema de salud no solo en nuestro país sino a nivel del mundo.

Al no ser los niños bacilíferos, se debe hacer hincapié en la valoración de su estatus socioeconómico, evaluando las condiciones de la vivienda, así como también su estado nutricional e inmune. Se debe realizar la detección oportuna en caso de Postexposición a un adulto con diagnóstico de tuberculosis.

Entre los mecanismos de drogorresistencia, se encuentran los moleculares por alteraciones en los genes *katG* e *inhA* en el caso de la isoniacida, y *rpoB* en el caso de la Rifampicina, se han tomado en cuenta estos dos fármacos por ser considerados los fármacos más potentes en el tratamiento de tuberculosis en el mundo, y por esta razón ser considerados los fármacos con mayor resistencia dentro de la población mundial; a lo que se suma otros mecanismos y/o factores desencadenantes de la enfermedad en los que destaca la edad, la inmunidad y la infección por VIH; ya que no es lo mismo la infección en un niño sano con un sistema inmune adecuado donde sus células son capaces de combatir la infección y eliminar los bacilos que ingresan al parénquima pulmonar; no obstante, no ocurre con los niños inmunodeprimidos, portadores de VIH y/o desnutridos, mismos que permiten que la infección logre desarrollarse a enfermedad, permitiendo el progreso del cuadro clínico manifestándose con signos y síntomas y con una muy alta tasa de letalidad.

Es importante que se logre identificar a la población en riesgo y a los expuestos a familiares potencialmente infecciosos, ofrecer un diagnóstico oportuno de la enfermedad, y el tratamiento adecuado para lograr la erradicación del bacilo y a su vez brindar una mejora en la calidad de

vida del niño con la enfermedad tuberculosa drogorresistente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García Ayerra M, Mosquera Gorostidi A, Herranz Aguirre M, Gil Setas A. Enfermedad tuberculosa en la edad pediátrica: experiencia de diez años. Revista de Pediatría de Atención Primaria. [Online].; 2019 [cited 25 Septiembre 2022. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322019000200008](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000200008).
2. Abreu Suarez G, González Valdés JA, Sánchez de la Osa R, Suárez Alvarez L, Fuentes Fernández G, Portuondo Leyva R, et al. Tuberculosis infantil en Cuba. Revista Cubana de Pediatría. [Online].; 2020 [cited 25 Septiembre 2022. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000300004#:~:text=Cuba%20tiene%20muy%20baja%20incidencia,de%2015%20a%2018%20a%C3%B1os](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000300004#:~:text=Cuba%20tiene%20muy%20baja%20incidencia,de%2015%20a%2018%20a%C3%B1os).
3. Silva G, Pérez F, Marín D. Tuberculosis en niños y adolescentes en Ecuador: análisis de la notificación, las características de la enfermedad y el resultado del tratamiento. Revista Panamericana de Salud Pública. [Online].; 2019 [cited 30 Septiembre 2022. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51756/v43e1042019.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
4. Ramos Amador JT, Berzosa Sánchez A, Callejas Caballero I, Illán Ramos M. Tuberculosis pulmonar en Pediatría. Pediatría Integral. [Online].; 2021 [cited 04 Octubre 2022. Available from: [https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-03/tuberculosis-pulmonar-en-pediatria/#:~:text=La%20TB%20es%20una%20enfermedad,a%20individuos%20altamente%20bacil%C3%ADferos\(12](https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-03/tuberculosis-pulmonar-en-pediatria/#:~:text=La%20TB%20es%20una%20enfermedad,a%20individuos%20altamente%20bacil%C3%ADferos(12).
5. Camacho Badilla K, Camilo de Amarante E, Martínez de Cuellar C, Castillo Bejarano JI, Mascareñas De Los Santos AH, López López P. Tuberculosis en América Latina y su impacto

- en pediatría. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica. [Online].; 2020 [cited 02 Octubre 2022. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lip202b.pdf>.
6. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in Children. Pediatrics in Review. [Online].; 2019 [cited 02 Octubre 2022. Available from: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/40/4/168/35266/Tuberculosis-in-Children?redirectedFrom=fulltext>.
7. Cuevas Córdova B, Zenteno Cuevas R. Tuberculosis drogorresistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [Online].; 2010 [cited 05 Octubre 2022. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-tuberculosis-drogorresistente-mecanismos-moleculares-metodos-S0213005X10000686>.
8. Urrego Díaz JA. Tuberculosis Multidrogorresistente. Revista Salud Bosque. [Online].; 2020 [cited 05 Octubre 2022. Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1104438/2834-texto-del-articulo-8702-1-10-20200722.pdf#:~:text=La%20tuberculosis%20multidrogoresistente%20\(TB%20MDR,un%20pron%C3%B3stico%20mucho%20peor%20que](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1104438/2834-texto-del-articulo-8702-1-10-20200722.pdf#:~:text=La%20tuberculosis%20multidrogoresistente%20(TB%20MDR,un%20pron%C3%B3stico%20mucho%20peor%20que).
9. Higueta Gutiérrez LF, Arango Franco CA, Cardona Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. Revista Española de Salud Pública. [Online].; 2018 [cited 07 Octubre 2022. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272018000100505](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100505).
10. Morales P, Balcells ME. La relevancia actual de la vacuna BCG en la prevención de tuberculosis infantil. Revista Chilena de Pediatría. [Online].; 2019 [cited 07 Octubre 2022.

Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062019000600579#:~:text=Ante%20este%20flagelo%2C%20la%20vacuna,en%20especial%20las%20formas%20pedi%C3%A1tricas.](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000600579#:~:text=Ante%20este%20flagelo%2C%20la%20vacuna,en%20especial%20las%20formas%20pedi%C3%A1tricas.)

11 Caminero JA, Cayla A, García García M, García Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. [Online].; 2017 [cited 08 Octubre 2022. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-diagnostico-tratamiento-tuberculosis-con-resistencia-articulo-S0300289617300509>.

12 Guarda E, Kreft J. La Tuberculosis en el niño ¿Cómo se diagnostica? Revista Médica Clínica Los Condes. [Online].; 2017 [cited 08 Octubre 2022. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-la-tuberculosis-en-el-nino-S0716864017300202>.

13 Khatami A, Britton FN, Marais BJ. Management of Children with Tuberculosis. Clinics in Chest Medicine. [Online].; 2019 [cited 08 Octubre 2022. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027252311930067X?via%3Dihub>.

14 Mellado Peña MJ, García BS, Baquero Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. Asociación Española de Pediatría. [Online].; 2017 [cited 08 Octubre 2022. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-actualizacion-del-tratamiento-tuberculosis-ninos-articulo-S1695403317302254>.

15 Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ, Vescovo M, Aidar OJ, González Montaner PJ. Tratamiento de la Tuberculosis Drogorresistente en Adultos y Niños. Revisión Narrativa.

Medicina. [Online].; 2022 [cited 08 Octubre 2022. Available from:  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802022000100117](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000100117).