

# Tuberculosis multirresistente en adolescente: A propósito de un caso

Lorena García-Agudelo<sup>1,2,3,\*</sup>, Julio César Velasco-Castro<sup>1,2,4</sup>, Mónica Liseth Holguín-Barrera<sup>1,2,5</sup>

## Resumen

La resistencia a los fármacos antituberculosos es cada vez más frecuente y afecta actualmente a la población general en todo el mundo, comprometiendo tanto a casos nuevos de tuberculosis, como a los previamente tratados, se requieren esquemas de tratamiento específicos con varios medicamentos de segunda línea por un periodo largo de tiempo para lograr la conversión bacteriológica, convirtiéndolo en un desafío para los médicos tratantes por cuanto son medicamentos que generan muchos efectos adversos, lo cual impacta negativamente en la adherencia al tratamiento. A continuación, se presenta el caso de una adolescente a quien se le diagnosticó una tuberculosis multirresistente, el cual se manejó de acuerdo con los lineamientos nacionales con dos medicamentos del grupo A y dos medicamentos del grupo B, (por no disponibilidad de Bedaquilina), comprobando resistencia negativa a los fármacos de segunda línea y estableciendo una adherencia y tolerancia adecuada al tratamiento e importante al seguimiento.

**Palabras Clave:** Tuberculosis, mutaciones, adolescente, TB-MDR.

## Multidrug-resistant tuberculosis in adolescents: A case report

### Abstract

Resistance to anti-tuberculosis drugs is becoming increasingly frequent and currently affects the general population worldwide, compromising both new cases of tuberculosis and those previously treated, requiring specific treatment schemes with several second-line drugs for a long period of time to achieve bacteriological conversion, making it a challenge for treating physicians as these drugs generate many adverse effects that negatively impact adherence to treatment. The following is the case of an adolescent girl diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis, which was managed according to national guidelines with two group A drugs and two group B drugs (due to the unavailability of bedaquiline), proving negative resistance to second-line drugs and establishing adequate adherence and tolerance to treatment and, importantly, to follow-up.

**Keywords:** Tuberculosis, Mutations, Adolescence, Tuberculosis Multidrug-resistant.

## Introducción

La resistencia a los medicamentos antituberculosos se convirtió en una problemática de salud pública mundial dado su aumento en población general<sup>1</sup>, se estima que la carga de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) habría aumentado entre 2020 y 2021, con 450 000 (IC 95%: 399 000-501 000) nuevos casos de TB resistente a la rifampicina (TB RR) en 2021<sup>2</sup>. Se encuentran cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a R e isoniazida (H), principales antituberculosos de primera línea y se conocen como cepas multirresistentes (MDR) y cepas que además de ser resistentes a R e H, son también resistentes a una fluoroquinolona (FQ), a bedaquilina y/o linezolid y se denominan cepas extensivamente resistentes (XDR)<sup>3,4</sup>.

El blanco de la Rifampicina es el gen *rpoB*, que codifica para la subunidad b de la RNA polimerasa, por lo que su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de RNA. Mutaciones en el gen *rpoB* causan resistencia a rifampicina en un 95%. Los blancos de la Isoniazida principalmente son los genes *KatG* e *InhA*. El gen *KatG* codifica para una catalasa-peroxidasa, el mecanismo de acción del fármaco es inhibir la síntesis de ácidos micólicos de la pared de la bacteria, mutaciones en este gen causan resistencia a isoniazida de 50 – 95%. El gen *inhA* codifica para una proteína transportadora enoil-acil reductasa, que participa en la elongación de los ácidos grasos, en la síntesis de los ácidos micólicos, mutaciones en este gen causan resistencia a isoniazida de 8 - 43%<sup>5,6</sup>. Para el diagnóstico de la resistencia se recomiendan pruebas tales como, ensayos de prueba en línea (LIPAs), GeneXpert

1 Departamento de Investigación, Hospital Regional de la Orinoquía, Yopal, Colombia.

2 Grupo de Investigación GIHORO, Hospital Regional de la Orinoquía, Yopal, Colombia.

3 <https://orcid.org/0000-0001-9557-0900>

4 <http://orcid.org/0000-0003-3580-8221>

5 <http://orcid.org/0000-0001-7925-3999>

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: dr.lorenagarcia29@gmail.com

Recibido: 24/07/2023; Aceptado: 22/09/2024

Cómo citar este artículo: L. García-Agudelo, et al. Tuberculosis multirresistente en adolescente: A propósito de un caso. *Infectio* 2025; 29(1): 51-53

MTB/RIF, InnoLipa RIF-TB, GenoType MTBDR plus, AID test y LiPA Nitro NTM +MDR TB, que pueden tener una sensibilidad del 95% al 98%<sup>7</sup>.

El tratamiento de TB-MDR es complejo debido a que la mayoría de los fármacos de segunda línea son tóxicos y su actividad es débil por lo que es necesario administrarlo entre 18 a 24 meses para lograr la recuperación del paciente, se ajusta a recomendaciones del Comité de Evaluación Regional de Casos especiales de Tuberculosis (CERCET)<sup>8,9</sup>. Se presenta caso de adolescente con diagnóstico de TB-MDR, sin nexo epidemiológico de MDR comprobado en el contexto del paciente sin otras comorbilidades, destacando la importancia de que los hospitales cuenten con la tecnología y las pruebas moleculares para hacer el diagnóstico oportuno de TB-MDR.

### Caso clínico

Paciente femenina de 14 años atendida el 12 de marzo 2022, escolar, procedente de área urbana, con cuadro de 12 días de fiebre, mialgias, artralgias, tos productiva y pérdida de peso de 9 kg en el último mes. Abuelo con antecedente de tuberculosis (TB-sensible) hacía dos años. Exploración física: frecuencia cardíaca 109, frecuencia respiratoria 24, tensión arterial 70/50 mmHg, temperatura 39. 1° C, peso 29 kg, Talla 1,42 metros, saturando 100%, disminución del murmullo vesicular en base pulmonar derecha, resto normal.

**Manejo:** antipirético (acetaminofén), estudios para leptospirosis, malaria, dengue y tuberculosis. Trasladaron a observación e iniciaron tratamiento con ceftriaxona 1.5 g endovenoso cada 12 horas y clindamicina 300mg endovenoso cada 8 horas. Paraclínicos: estudios de dengue, leptospira y malaria negativos, radiografía de tórax: infiltrado parenquimatoso con compromiso intersticial en base pulmonar derecha con imágenes sugestivas de cavitaciones (Figura 1). Prueba de tuberculina: positiva (Induración 6mm) a las 24 horas.

**Estudio microbiológico:** las dos primeras baciloscopias fueron negativas, la tercera baciloscopia de esputo reportó positivo +++ y la tomografía reportó neumonía tuberculosa, por lo cual ordenaron cultivo para micobacterias en medio líquido (MGIT), pruebas moleculares y de sensibilidad a fármacos (GeneXpert: Complejo *Mycobacterium Tuberculosis*: Detectado en la muestra IU/mL), serología VIH, glucosa y posteriormente ordenaron inicio de tratamiento anti-fímico para tuberculosis sensible fase intensiva de acuerdo al peso dos tabletas RHZE (Rifampicina 150mg+Isoniazida 75mg+pirazinamida 400mg+Etambutol 275mg) por 56 dosis de lunes a sábado. Realizaron notificación del evento y educación a la familia y a la paciente, destacando la importancia de la adherencia al tratamiento y al seguimiento e informaron la serología VIH negativa y glucosa normal.

En el seguimiento reportan una tuberculosis multirresistente dado por mutaciones en gen *rpoB* y *katG* por pruebas realizada GenoType MTBDRplus, indicaron manejo con medicamentos de acuerdo con los lineamientos del ministerio de salud, ordenaron Lfx+Bdq+Lzd (Levofloxacina 750mg+Bedaquilina 400mg+Linezolid 600mg) vía oral una vez al día por seis meses



Figura 1. Radiografía de tórax: imágenes de probables cavitaciones.

y Cs (Cicloserina 500mg vía oral al día), solicitaron pruebas de función hepática, renal, hematología, electro y ecocardiograma y pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF) de segunda línea. Por no disponibilidad de bedaquilina ordenaron amikacina endovenosa, una vez comprobaron los reportes en normalidad y tolerancia al tratamiento fue dada de alta a los cinco días con Cfz (clofazimina 100mg al día) en reemplazo de Bdq, la cual no estuvo disponible. Posteriormente en el nuevo control las PSF de segunda línea reportaron negativos, comprobaron adherencia al tratamiento por lo cual el esquema final propuesto fue (Lfx+Lzd-Cs+Cfz) 6 meses – (Lfx+Lzd+Cfz) 12 meses, esquema vía oral total, el seguimiento fue realizado con cultivos cada dos meses durante los primeros 6 meses de tratamiento, los cuales reportaron negativos, actualmente completo esquema (Lfx+Lzd+Cfz) por 12 meses, durante este periodo realizaron cultivos cada 3 meses, los cuales reportaron negativos para el complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

### Discusión

El grupo de edad que predominó en un estudio realizado en pacientes del Cantón Duran con tuberculosis resistente a fármacos de primera línea en Ecuador fue de 20 a 39 años<sup>10</sup> y en otro estudio del 2013 – 2016 en el Hospital provincial general Pablo Arturo Suárez, fue de 19 a 79 años<sup>11</sup>. Rango de edad en el cual no está la paciente que presentamos, indicando una edad poco común para esta patología.

Estigarribia G *et al*<sup>12</sup>, encontraron en su estudio de 3429 pacientes con diagnóstico de tuberculosis una prevalencia de 2,1% de resistencia a fármacos antituberculosos, donde la resistencia fue más alta en hombres 3.4 (IC 95% 2.2 - 4.8)  $p=0.003$ , previamente tratados 2.7 (IC 95% 1.1 -5.1)  $p=0.010$ , manifestado que un paciente previamente tratado tiene mayores posibilidades de tener resistencia OR 2.62 (IC 95% 1.1 - 6.24). En nuestro caso, es una paciente femenina sin antecedentes de tratamientos antituberculosos, haciendo muy inusual este caso en particular, sin embargo, los datos de la OMS reportan que, en los casos de TB nuevos y tratados previamente, los promedios globales fueron del 7.3% para R y del 14% para H<sup>13,14</sup> las resistencias detectadas en este caso.

Según Torres-Chang *et al*<sup>15</sup>, la TB-MDR se presenta con mayor probabilidad cuando existe el antecedente de tratamiento antituberculoso y el contacto con un paciente que es portador de TB-MDR, en este caso si existía el nexo epidemiológico, puesto que su abuelo fue tratado para TB, pero se pudo establecer que no se trató de una TB-MDR. La mayoría de los niños menores de 15 años desarrollan TB-MDR por contacto con un caso fuente infeccioso de TB-MDR<sup>16</sup>.

La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos se debe a un mecanismo de mutaciones cromosómicas, por lo que su rápida y correcta identificación, es muy importante para la toma de decisiones clínicas<sup>17</sup>. En la paciente tomaron la decisión de acuerdo a la Resolución 227 de 2020<sup>18</sup>, con los últimos ajustes a los tratamientos en Colombia, donde usaron tres medicamentos clase A (Lfx+Bdq+Lzd) y un medicamento clase B (Cs), sin embargo, por la no disponibilidad de Bdq, el esquema administrado finalmente fue con dos medicamentos clase B (Cs-Cfz), atendiendo a las recomendaciones de la Resolución 227; aun cuando en la actualidad hay estudios promisorios acortados para TB-MDR y XDR, regímenes acortados (6-9 meses de duración) basados en Bdq y/o pretomanid, medicamentos como Fluoroquinolonas y Lzd, y también pirazinamida, medicamento que sigue siendo útil hasta la actualidad<sup>19</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Protección de población vulnerable.** Se hizo uso de los registros clínicos de la paciente, pero no se registran datos de identificación en este manuscrito. Además, se cuenta con la autorización de los padres.

**Confidencialidad.** El reporte fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud del Hospital Regional de la Orinoquía (Acta: 212.92.2023.026).

**Privacidad.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar a la paciente. Los padres de la paciente otorgaron consentimiento para publicación y la autorización reposa en poder del autor para correspondencia.

**Financiación.** No aplica

**Conflictos de interés.** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**Agradecimientos.** Al grupo de investigación GIHORO por la asesoría recibida para el desarrollo de esta investigación.

**Contribución de los autores.** Conceptualización: L.G.A., J.C.V.C., M.L.H.B.; Metodología: L.G.A., M.L.H.B.; Software: L.G.A., J.C.V.C.; Validación: L.G.A., M.L.H.B.; Análisis Formal: L.G.A., J.C.V.C.; Investigación: M.L.H.B., L.G.A. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

## Referencias

- Kaniga K, Hasan R, Jou R, Vasiliauskienė E, Chuchottaworn C, Ismail N, Vally Omar S, et al. Evaluación de la aparición de resistencia a los medicamentos de bedaquilina en la tuberculosis multirresistente (MDR-TB): un estudio prospectivo de vigilancia in vitro de 5 años de bedaquilina y otras pruebas de susceptibilidad a los medicamentos de segunda línea en aislamientos de TB-MDR. *J. Clin. Microbiol.* 2022;60(1): e02919-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02919-20>
- WHO. Global Tuberculosis Report. [Internet]. 2022 <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363752/9789240061729-eng.pdf?sequence=1>
- Nasiri MJ, Zangiabadian M, Arabpour E, Amini S, Khalili F, Centis R, et al. Regímenes que contienen delamanid y tuberculosis resistente a múltiples fármacos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;124: S90-S103. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.043>
- Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alfenaar JWC, Anderson LF, Baghaei P, Menzies D. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet.* 2018; 392(10150): 821-834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)
- Acevedo GA, Vega A, Ribón W. Tuberculosis Multidrogoresistente. *Salud UIS.* 2015;45(3):87-92. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-08072013000300010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-08072013000300010&script=sci_arttext)
- Chele LWP, Reyes JMP. Mecanismo de fármaco resistencia de la mycobacteria tuberculosis y la prevalencia de la multidrogoresistencia en población carcelaria. *FIPCAEC.* 2022;7(4):1835-72. <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4.710>
- Zaw MT, Emran NA, LinZ. Mutations insiderifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Public Health.* 2018;11(5):605-10. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.005>
- Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(9): a017863. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017863>
- Khan FU, Rehman A ur, Khan FU, Hayat K, Khan A, Ahmad N, et al. Assessment of Factors Associated with Unfavorable Outcomes among Drug-Resistant TB Patients: A 6-Year Retrospective Study from Pakistan. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1574. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031574>
- Quimi-López DI, Quintero-Sánchez R, Vélez-Díaz E, Acuña-Zhingri NM. Tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea en pacientes del cantón Durán, Ecuador. *Revista Eugenio Espejo.* 2022;16(1):81-89. <https://doi.org/10.37135/ee.04.13.09>
- Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:943545. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943545>
- Estigarribia G, Aguirre S, Sequera G, Méndez J, Aguilar G, Sosa N, et al. Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos en Paraguay, 2014 a 2017. *An Univ Nac Asunción.* 2022; 55(3): 27-34. <https://doi.org/10.18004/anales/2022.055.03.27>
- Peters JS, Mclvor A, Papadopoulos AO, Masangana T, Gordhan BG, Waja Z, et al. Differentially culturable tubercle bacteria as a measure of tuberculosis treatment response. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;12:1064148. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1064148>
- OMS. Tuberculosis. Datos y cifras. [Internet]. 2021. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Gordhan BG, Sewcharran A, Letsoalo M, Chinappa T, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Kana BD. Detection of differentially culturable tubercle bacteria in sputum from drug-resistant tuberculosis patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:949370. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.949370>
- Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 963-72. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00458-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00458-0)
- WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
- Resolución 227. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020. [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20227%20de%202020.pdf)
- Seddon JA, Johnson S, Palmer M, van der Zalm MM, Lopez-Varela E, Hughes J, Schaaf HS. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Feb;15(2):221-237. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1828069>