



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS PULMONAR
MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES
PEDIATRICOS DE UN MES A 18 AÑOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

Dra. Ever Ramos Rodríguez

ASESOR DE TESIS: Dra. MARIA SILVIA LULE MORALES
Dr. FRANCISCO QUIÑONES FALCONI



SEDE: NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

MEXICO, D.F.

2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS PULMONAR
MULTIDROGORRESISTENTE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UN MES A
18 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS.**

DR Jorge Salas Hernández
Director de Enseñanza

Dr. Alejandro Alejandro García
Profesor Titular y Jefe de Neumología Pediátrica.

Dra. María Silvia Lule Morales
Tutor de tesis.

Dr. Francisco Quiñones Falconi
Co-tutor de tesis

Dra. Ever Ramos Rodríguez
Tesisista.

Agradecimientos.

A Dios por darme la oportunidad de cumplir uno más de mis sueños.

A mi familia por darme todo su apoyo incondicional en todo momento.

A mi esposo e hija por ser las personas a quien admiro, respeto y quiero, quienes me han alentado y dado la fuerza para seguir adelante en los tiempos más difíciles.

A todos y cada uno de mis maestros del servicio de neumología pediátrica del INER, quienes me transmitieron todos los conocimientos y su amplia experiencia.

Un agradecimiento especial a los doctores, María Silvia Lule Morales, Alejandro Alejandro García, Francisco Quiñones Falconi, por su importante colaboración y apoyo para realizar este estudio.

Índice.

Resumen estructurado.....	1
Introducción.....	3
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Material y métodos.....	21
Criterios de inclusión y exclusión.....	23
Resultados	24
Discusión.....	27
Conclusión.....	32
Recomendaciones.....	33
Bibliografía.....	35
Anexos.....	37

Resumen estructurado.

El objetivo principal es describir la prevalencia de farmacorresistencia en tuberculosis pulmonar en pacientes de un mes a 18 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en un periodo de 10 años.

Material y métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo que tiene la característica de ser descriptivo, observacional y analítico. Conocer la farmacorresistencia a isoniazida, rifampicina entre otras drogas. Describir la presentación clínica, contacto con drogorresistencia. Los criterios de inclusión fueron pacientes de un mes servicio de neumología a 18 años de edad en un periodo de 10 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que cuenten con cultivo para mycobacterium tuberculosis con drogosensibilidad.

Resultados.

Se reporto un total de 109 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el INER del 1ro de enero 2000 al 31 de diciembre del 2010, de los cuales sólo 20 pacientes presentan farmacorresistencia, de los cuales 11 casos corresponden a monorresistencia, 7 casos a polirresistencia, 1 caso multifarmacorresistencia, 1 un caso extremadamente resistente.

Se calculo una prevalencia del 0.004 en farmacorresistencia en tuberculosis pulmonar en pacientes de un mes a 18 años en un periodo de 10 años en el servicio de neumología pediátrica del INER.

Discusión.

Los niños son muy vulnerables a adquirir infección por mycobacterium tuberculosis debido a que existe una mayor frecuencia de adquirir las formas graves y el escaso conocimiento en farmacología clínica a través de la falta de estudios en farmacocinética, por lo cual no existe el establecimiento de las dosis adecuadas, y los eventos adversos, se desencadenan llegando hasta la toxicidad por estos fármacos de primera y segunda línea. Hay otro factor negativo en lo que respecta

a la dificultad de establecer o dificultad del abordaje de la Tuberculosis resistente en niños ya que esta condición es desconocida por los clínicos ya que no suelen presentar cultivo positivo inicialmente y debemos guiarnos por la sensibilidad de la cepa del caso inicial.

Actualmente ha cambiado el patrón epidemiológico en nuestro medio, con aumento de la tasa de resistencia a isoniacida; por eso, la pauta inicial para cualquier forma de TB en niños debe realizarse con 4 fármacos, hasta conocer la sensibilidad y evitar la resistencia de la cepa (NOM 2010 Y OMS).

En la TB-R, pediatras expertos deben administrar el tratamiento (TAES) y durante un periodo más prolongado, de forma directamente observado al menos supervisada. Las autoridades y profesionales responsables deben estar preparados para afrontar con seguridad este modelo de TB, conocer las pautas alternativas de fármacos en niños y arbitrar mecanismos para asegurar el correcto cumplimiento y el control a largo plazo.

Palabras clave: Tuberculosis resistente; Tuberculosis multirresistente; Tratamiento; Fármacos antituberculosos.

Introducción.

La tuberculosis (TB) se incluye entre las enfermedades infecciosas más comunes y entre las causas más frecuentes de muerte en todo el mundo. Aproximadamente 2 billones de personas, un tercio de la población mundial, está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis latente), cerca de 9 millones desarrollarán la enfermedad y alrededor de 2 millones morirán anualmente. De los 9 millones de casos que ocurren en el mundo anualmente, cerca de 1 millón (11%, 3-25%) suceden en menores de 15 años de edad ⁽¹⁾.

La farmacorresistencia antituberculosis se clasifica según las siguientes **cuatro definiciones:**

1. **Monorresistencia confirmada:** Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* a un medicamento antituberculosis de primera línea.

2. **Polirresistencia confirmada:** Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* a más de un medicamento antituberculosis de primera línea distinto de la isoniazida y la rifampicina.

3. **Multifarmacorresistencia confirmada (TB-MFR):** Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* como mínimo a la isoniazida y a la rifampicina, simultáneamente.

4. Tuberculosis con resistencia extendida (TB-XFR): Resistencia a isoniazida y rifampicina (MFR) más una quinolona y uno o más de los tres inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, y capreomicina)⁽²⁾.

Las personas afectadas de TB latente son tratadas con isoniazida durante 9 meses para que no desarrollen la enfermedad. Si no reciben tratamiento entre el 5%-10% evolucionarían a lo largo de su vida hacia el padecimiento de una enfermedad tuberculosa ⁽³⁾.

La Academia Americana de Pediatría recomienda en las formas de TB extrapulmonar, distintas a meningitis, debidas a *M. tuberculosis* sensibles: INH + RMP + PZ durante 2 meses seguido de INH + RMP durante 4 meses. En meningitis se administrará INH + RMP + PZ + aminoglicosido o ethionamida durante 2 meses continuando con INH + RMP durante 7-10 meses ⁽⁴⁾.

La OMS recomienda diferentes pautas terapéuticas en función de la categoría diagnóstica en la que clasifique la enfermedad. La mayoría de los niños suelen tener formas de TB pulmonar no complicada con baciloscopia negativa o formas no severas de TB extrapulmonar (Categoría III)⁽⁵⁾.

Estos pacientes pueden ser curados con fármacos de primera línea a las dosis adecuadas: INH + RMP + PZA durante 2 meses, seguido de INH + RMP durante 4 meses. Sin embargo, una minoría de niños tienen TB pulmonar con baciloscopia positiva, afectación extensa pulmonar o formas graves de TB extrapulmonar (Categoría I) y deben recibir INH + RMP + PZA + Etambutol

(EMB) durante 2 meses seguidos de INH + RMP durante 4 meses (7-11). Excepcionalmente hay que utilizar fármacos de segunda línea ⁽⁶⁾.

Con estos tratamientos se consigue la curación del 95%- 97% de los enfermos de TB debida a *M. tuberculosis* sensible a los fármacos utilizados. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados conseguidos con estos tratamientos la TB es todavía una enfermedad que ocasiona un importante problema de salud en todo el mundo, especialmente en áreas en vías de desarrollo ⁽⁷⁾.

TB MULTIRRESISTENTE (MDR-TB)

M. tuberculosis se ha visto involucrado en la aparición de resistencias a diferentes fármacos, lo que ha creado un importante problema sanitario que ha afectado a los programas desarrollados para la lucha de esta enfermedad en todo el mundo. La resistencia del *M. tuberculosis* es conocida desde el inicio del tratamiento con estreptomycin (EM) y fue el primer fármaco utilizado para en 1940.

Este fenómeno fue el que originó la necesidad de que se utilizara rápidamente una combinación de fármacos ⁽⁸⁾.

A partir del 1985 comienzan a aparecer en algunos países, incluso desarrollados, pacientes que no responden de forma adecuada al tratamiento convencional de la TB y aparecen brotes epidémicos en Nueva York, Miami y Buenos Aires en los primeros años de la década de 1990s. Se descubre que estos pacientes presentan formas de la enfermedad debidas a *M. tuberculosis* multirresistentes (MDR-TB), definiendo como tal aquellos que son resistentes a

INH + RMP y requieren regímenes terapéuticos de duración más prolongada, hasta 18-24 meses, con fármacos antituberculosos de segunda línea que son menos eficaces y con efectos adversos mas graves. La curación de la MDR-TB solo se consigue en el 50%-60% de los casos ⁽⁹⁾. Se ponen en marcha medidas de control de esta enfermedad por parte de diversos organismos nacionales e internacionales.

La OMS declara en 1993 la TB como una emergencia de salud pública mundial para frenar la extensión de la MDR-TB. La incidencia de TB disminuye en todo el mundo desde el año 2003, sin embargo han aparecido formas de tuberculosis altamente resistentes ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

En el año 2006, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades del Pulmón (IUATLD) publican los resultados obtenidos por 25 laboratorios de referencia distribuidos por todo el mundo que indican que el 20% de *M. tuberculosis* aislados eran MDR y que el 2% eran también resistentes a fármacos de segunda línea: estas formas se denominaran TB de resistencia expandida o extremadamente resistentes (XDR-TB)⁽¹²⁾.

Se plantea la posibilidad de aparición de epidemias de XDR-TB de difícil tratamiento que ocasionarían una elevada mortalidad y nos retrotraería a una situación similar a la de la época en la que no existían fármacos antituberculosos ⁽¹³⁾.

Se han establecido, por lo tanto, varias formas de TB según las resistencias del *M. tuberculosis*:

- TB monoresistente, si la resistencia es a uno de los antituberculosos de primera línea INH, RMP, PZA, EMB o SM.
- TB multiresistente (MDR-TB), cuando la resistencia es a INH + RMP.
- TB de resistencia expandida o extremadamente resistente (XDR-TB), si además de resistencia a INH + RMP tiene a fluoroquinolonas (FQ) y al menos a un fármaco inyectable de segunda línea (capreomicina, amikacina o kanamicina).

Esta entidad está considerada como un subgrupo de la MDR-TB y se asocia a una peor respuesta al tratamiento y a mayor probabilidad de muerte ⁽¹⁴⁾.

La resistencia a los fármacos antituberculosos puede encontrarse en pacientes que no han sido tratados o han recibido fármacos antituberculosos durante un tiempo inferior a un mes (resistencia primaria) o en personas que han tomado previamente tratamiento (resistencia adquirida).

La resistencia primaria tiene interés epidemiológico porque permite valorar la transmisión reciente, sin embargo la resistencia secundaria es de menos utilidad ya que puede deberse a una infección primaria por una cepa resistente o a una reinfección posterior. Los niños con MDR-TB tienen habitualmente una resistencia primaria transmitida desde un caso índice resistente a fármacos ⁽¹⁵⁾.

La resistencia del *M. tuberculosis* es causada por una mutación genética que hace inefectivo un determinado fármaco contra el bacilo mutado. En la aparición de resistencias se ha involucrado dos factores: uno dependiente de la aplicación de pautas terapéuticas erróneas y el otro debido al mal cumplimiento de los tratamientos por parte de los pacientes.

Epidemiología MDR-TB

La incidencia del MDR-TB en el mundo no se conoce exactamente. Se considera que hay 490.000 casos nuevos anuales de MDR-TB en el mundo y se estima que cerca de 70.000 corresponden a Europa, de los cuales el 95% a países del Este ⁽¹⁶⁾.

La OMS ha publicado en el año 2008 el cuarto informe sobre el Proyecto Global de Vigilancia de Resistencia a los Fármacos Antituberculosos ⁽¹⁵⁾. Los tres informes anteriores fueron emitidos en 1997, 2000 y 2004 e incluían datos de 35, 48 y 77 países respectivamente. El cuarto informe contiene los resultados de susceptibilidad a fármacos de 91.577 pacientes en 93 áreas geográficas de 81 países y 2 regiones administrativas de China. Este informe analiza la magnitud del problema basándose en los datos recogidos entre 2002-2007.

Se encuentra una prevalencia de nuevos casos de MDRTB más alta del 5% en 14 áreas geográficas y la incidencia más elevada se observó en la República de Moldavia con el 19,4% en y en Azerbaiján con el 22,3%. La prevalencia de

casos de MDR-TB en pacientes previamente tratados fue igual o superior al 25% en 16 áreas geográficas. La incidencia más elevada se observó en Estonia 52,1%, Azerbaijan 55,8% y Uzbekistán 60,0%.

Con respecto a los casos de XDR-TB, un total de 45 países y una región administrativa de China han notificado al menos un caso desde el año 2002. Barcelona (España) ha aportado 3 casos y la República Checa 5 casos durante un periodo de 4 años que representan el 8,1% y el 20,0% respectivamente de sus MDR-TB. Australia, Francia, Irlanda, Holanda, Eslovenia, Suecia y Zaragoza (España) han comunicado solo 1 caso de XDR-TB.

La proporción de XDR-TB entre los casos de MDR-TB en los países que realizan encuestas epidemiológicas son desde el 0,0% en Rwanda y Tanzania, el 12,8% (55/431) en Azerbaijan y hasta el 15,0% (3/20) en Ucrania.

MDR-TB y VIH

Debido al bajo número de casos de VIH diagnosticados de MDR-TB o con resistencia a cualquier tipo de fármaco no se ha podido establecer una asociación entre VIH y resistencia a TB en la mayoría de los sitios de control por la OMS. Solamente en Letonia y Ucrania se ha detectado un número elevado de casos para poder establecer una asociación entre las dos epidemias. En ambos lugares la infección por VIH estuvo asociada significativamente a MDR-TB y a resistencia a cualquier tipo de fármaco antituberculoso ^(13,15).

Diagnóstico MDR-TB ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Existen tres etapas diagnósticas en el control de la TB: 1) Detección de infección tuberculosa latente; 2) Detección de tuberculosis activa; y 3) Identificación de resistencia a los fármacos antituberculosos.

El diagnóstico de MDR-TB es de laboratorio, sin embargo una TB resistente debe ser sospechada en un niño cuando exista contacto conocido con un caso de TB resistente; si no se obtiene una respuesta adecuada a una pauta antituberculosa estándar y/o la baciloscopia permanece positiva después de tres meses de tratamiento; o si se asiste a una recurrencia de la enfermedad después de comprobar la adherencia al tratamiento.

En la actualidad existen diferentes métodos convencionales o fenotípicos de estudio de la sensibilidad. Los más conocidos son: el de las proporciones, de las concentraciones absolutas, de la relación de resistencias y el de los sistemas automatizados. Con estos métodos se suele determinar la resistencia a INH y RMP con cierta facilidad, sin embargo son más problemáticos con respecto a PZA, EMB y SM y mucho más a los fármacos de segunda línea. Estos problemas son fundamentalmente debidos a la falta de estandarización universal de las pruebas.

Los test de susceptibilidad del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea que utilizan métodos convencionales no están habitualmente disponibles y aun menos los de segunda línea. Además, todos tienen el inconveniente de tardar

semanas o meses en conocerse los resultados. Actualmente, solo el 5% de los casos de multirresistencia son diagnosticados. La tardanza en los resultados de estos test de sensibilidad tiene como consecuencia el fallo del tratamiento empírico y la posibilidad del contagio por parte del enfermo de bacilos altamente resistentes. La OMS ha recomendado la expansión de los test de susceptibilidad denominada rápida para realizar el diagnóstico de resistencias a INH y RMP con la mayor rapidez posible.

Existen actualmente tres sistemas de diagnóstico rápido:

- 1) Test genotípicos, detectan la presencia de genes responsables de resistencia a fármacos antituberculosos, especialmente INH y RMP.
- 2) Test de susceptibilidad a fármacos por observación microscópica (MODS)
- 3) Utilización de bacteriófagos.

Los test moleculares genotípicos detectan mutaciones en genes responsables de la resistencia a fármacos antituberculosos y están basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que amplifica la región genómica que origina la resistencia. Estos métodos moleculares utilizan diferentes técnicas: electroforesis, secuenciación e hibridación (INNOLiPA- Rif TB y MTBDRplus). Se han detectado genes mutantes a diferentes fármacos: INH (*katG*, *inhA*, *ahpc*, *kasA* y *ndh*), RMP (*rpoB*), PZA (*pncA*), EMB (*embB*), SM (*rpsL*, *rrs*), Amikacina/ kanamicina (*rrs*), FQ (*gyrA*) y Ethionamida (*inhA*).

El método MODS consiste en el cultivo directo de una muestra de esputo y la visualización directa de las colonias de *M. tuberculosis* en un medio de cultivo

exento en drogas antituberculosas y en otro que contiene INH y RMP. Este método se ha mostrado muy seguro.

La utilización de bacteriófagos se basa en la afinidad de algunos de ellos por las mycobacterias y en la detección de las células mycobacterianas infectadas por el fago. Son métodos sencillos y rápidos que se encuentran pendientes de estandarización y evaluación.

Actualmente la utilización de las pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea está indicada en todos los pacientes de tuberculosis, debido al aumento de MDRTB y XDR-TB en todo el mundo y a la facilidad de diseminación por el incremento de la inmigración masiva. Los estudios de sensibilidad a fármacos de segunda línea estarían indicados en los casos en que se detecte resistencia a uno o más fármacos de primera línea, cuando se manifieste un fallo en la respuesta al tratamiento empírico inicial o si existe una recaída tras haber cumplido el tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA TB RESISTENTE

Los objetivos a alcanzar con el tratamiento antituberculoso son:

1. Curar al paciente eliminando rápidamente la mayoría de los bacilos.
2. Prevenir la muerte o las complicaciones tardías.
3. Prevenir las recaídas eliminando los bacilos de multiplicación lenta e intermitente.
4. Prevenir el desarrollo de resistencia utilizando combinación de fármacos.

5. Disminuir la transmisión del *M. tuberculosis* a otras personas.

Tratamiento de TB monorresistente

En caso de monorresistencia a INH se administrara una pauta de EMB + RMP + PZA durante 6 meses ⁽⁵⁾. Si existe monorresistencia a RMP, debe ser tratado con INH + EMB y FQ al menos 12-18 meses y la adición de PZA al menos los 2 primeros meses ⁽¹⁰⁾. En las formas de tuberculosis latente resistente a INH se administrará RMP durante 6 meses, una vez al día ⁽⁶⁾.

Tratamiento de MDR-TB

Los pacientes con MDR-TB se incluyen dentro de la categoría diagnóstica IV de la OMS, requieren tratamientos con fármacos de segunda línea y son casos que demandan especial atención y un tratamiento meticuloso. La XDR-TB es una subdivisión de MDR-T que muestra resistencia adicional a los fármacos de segunda línea.

La OMS ha aconsejado cumplir unos principios básicos en el tratamiento ⁽¹⁰⁾:

- No añadir una droga a un régimen que ha fracasado.
- Tratar al niño de acuerdo a los patrones de susceptibilidad de los fármacos.
- Utilizar al menos 4 drogas.
- Usar exclusivamente tratamiento diario; es importante sea bajo observación directa.
- Prestar apoyo a los cuidadores del niño en cada visita, advertirle de los efectos adversos y de la importancia de cumplir el tratamiento.

- Seguimiento clínico, radiológico y bacteriológico. Cultivo de Mycobacterias a todos los niños en los que se confirmó bacteriológicamente la enfermedad al diagnóstico.
- Duración del tratamiento superior a 12 meses. Al menos 12 meses después del último cultivo positivo.
- Establecer una dosificación adecuada por los efectos adversos de las drogas de segunda línea. En la infancia a dosis correctas suelen ser bien toleradas.

En ocasiones es necesario iniciar un tratamiento empírico una vez conocido la existencia de MDR-TB, a la espera de los resultados de sensibilidad a los fármacos de segunda línea que suelen tardar varias semanas en sus resultados. Puede ser un tratamiento estandarizado basado en la sensibilidad encontrada en el entorno o individualizado en función de la historia previa de fármacos recibidos por el enfermo o el contacto. Es conveniente el inicio de un tratamiento empírico para evitar el deterioro clínico del enfermo y para prevenir su transmisión ⁽²⁰⁻²¹⁾.

Los resultados del test de sensibilidad deben guiar el tratamiento. En niños con evidencia clínica de enfermedad tuberculosa con cultivo negativo pero historia de contacto a un caso documentado de tuberculosis resistente, el tratamiento debe ser establecido en función del test de sensibilidad del contacto.

Existe poca experiencia en el uso de drogas de segunda línea en la infancia por lo que hay que valorar cuidadosamente las reacciones adversas y los beneficios. Es aconsejable plantear a los padres los beneficios que se

pretenden obtener de su administración debido a que la MDR-TB tiene riesgo de muerte y que ningún fármaco antituberculoso en principio está absolutamente contraindicado en la infancia.

La OMS ha realizado una nueva clasificación de los fármacos antituberculosos y que es especialmente útil para su aplicación a la MDR-TB ⁽²²⁾.

- **Grupo 1.**

Son los fármacos más potentes y mejor tolerados. Deben ser utilizados solamente si existe evidencia de laboratorio o historia clínica de eficacia. El EMB fue excluido de la medicación antituberculosa en los lactantes durante mucho tiempo por la dificultad en controlar su toxicidad (neuritis óptica), sin embargo se ha demostrado que este fármaco es seguro en los niños a la dosis de 20 mg/kg/día, con una variación entre 15- 25 mg/kg/día. Las dosis recomendadas en la infancia son más altas que en el adulto (15 mg/kg/día), debido a que el pico sérico que se alcanza es menor en el niño.

- **Grupo 2.**

Los fármacos incluidos en este grupo pueden utilizarse siempre que este demostrada o sospechada su sensibilidad y valorada su eficacia, efectos adversos y coste. La duración de la administración de un fármaco inyectable debe ser como mínimo 6 meses y al menos 4 meses después que se negativice el cultivo. Se ha utilizado tratamiento intermitente con fármacos inyectables, p.e. tres veces por semana después de una fase inicial de 2-3 meses.

- **Grupo 3.**

Las FQ están contraindicadas en la infancia por alterar el cartílago de crecimiento sin embargo es uno de los pilares esenciales en el tratamiento de la MDRTB, por lo que se considera que los beneficios de este fármaco están muy por encima del peligro que suponen sus efectos adversos.

- **Grupo 4.**

Cuando es necesaria una cuarta droga antituberculosa el fármaco de escogida es la ethionamida porque es de probada eficacia y bajo coste. Si son necesarios dos fármacos de este grupo puede asociarse PAS a ethionamida.

- **Grupo 5.**

Estos fármacos son agentes antituberculosos de eficacia no demostrada, no son recomendados por la OMS de forma rutinaria y solo en casos de XDR-TB pueden utilizarse. Los niños con MDR-TB deben ser tratados con cuatro fármacos y si es posible con antituberculosos de primera línea a los que el *M. tuberculosis* es susceptible, entre los que se incluyen PZA, EMB y SM. Todos los fármacos deben ser dosificados en relación al peso y si es posible a la dosis más alta dentro del margen recomendado.

Todos los niños deben ser controlados mensualmente con el fin de asegurarse del cumplimiento terapéutico; detectar signos de toxicidad medicamentosa; ajustar dosis en relación a su peso; y monitorizar su ganancia de peso. El fracaso del tratamiento es difícil de valorar en niños con baciloscopia negativa inicialmente. La ausencia de ganancia de peso adecuada es el dato más importante del fallo del tratamiento. La persistencia de anomalías radiográficas no siempre es testimonio de fracaso terapéutico.

Los niños que han tenido un contacto estrecho con adultos que padecen MDR-TB deben tener un cuidadoso seguimiento durante un periodo no inferior a dos años. No se recomiendan fármacos de segunda línea para su profilaxis. Si desarrollaran una enfermedad tuberculosa deben iniciar rápidamente un tratamiento basado en el que recibe el contacto afecto de MDR-TB.

En casos de MDR-TB extra pulmonar debe seguirse la misma pauta terapéutica. Si se trata de una meningitis MDRTB deben seleccionarse los fármacos con capacidad de penetración al sistema nervioso central. PZA, protionamida/ ethionamida y cicloserina tienen buena penetración, sin embargo kanamicina, amikacina y capreomicina penetran solamente cuando las meninges están inflamadas. Los corticoides están indicados cuando existe insuficiencia respiratoria severa y afectación meníngea.

Tratamiento XDR-TB

La existencia de *M. tuberculosis* resistente a INH + RMP + FQ y al menos a un fármaco inyectable de segunda línea (capreomicina, amikacina o kanamicina), complica todavía más el tratamiento. La XDR-TB requiere la frecuente utilización de fármacos de tercera línea. Las drogas utilizadas deberán ser escogidas en función de los patrones de susceptibilidad in-vitro y de la tolerancia del fármaco. En la actualidad, ante la aparición de estos casos se han puesto en marcha programas de investigación sobre nuevas moléculas con

efecto antituberculoso, como derivados de las diarilquinolonas, nitroimidazoles, pirroles.⁽²³⁻²⁵⁾

El linezolid se ha utilizado en algún caso con buenos resultados, sin embargo no está demostrado que tenga una total eficacia y no está recomendado para el tratamiento de rutina de esta entidad. La falta de alternativas terapéuticas hace que nos volvamos a situar en la época de tratamiento en la que no existían fármacos antituberculosos. Por esta razón, el pronóstico es malo y se puede llegar en algunos casos al fallecimiento del enfermo.

JUSTIFICACION:

- La tuberculosis pulmonar representa uno de los problemas de salud pública más importante en la actualidad, dentro de esta reviste gran importancia los casos con farmacorresistencia.
- La prevalencia de farmacorresistencia habla acerca de la política de salud del país y como se lleva a cabo ésta.
- La prevalencia de farmacorresistencia primaria habla de inadecuados tratamientos dados en período previos.
- Tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social, considerando que los métodos diagnósticos y los fármacos necesarios son más costosos con menor eficacia, por mayor tiempo y de difícil acceso, además requiere de atención médica especializada y los efectos adversos son más frecuentes y graves, por lo que el apego al tratamiento es difícil.

OBJETIVOS

Primarios:

- Determinar la sensibilidad a farmacorresistencia (Isoniacida y Rifampicina) en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).
- Determinar los métodos diagnósticos de farmacorresistencia a otras drogas además de la isoniacida y rifampicina, como son Pirazinamida y Etambutol entre otras

Secundarios:

- Inicio de los síntomas.
- Contactos del menor con farmacoresistencia.
- Conocer la evolución clínica de farmacorresistencia.
- Establecer el método diagnóstico para identificar tuberculosis pulmonar farmacorresistencia.
- Conocer el tratamiento antifímico utilizado en farmacorresistencia.

MATERIAL Y METODOS

- Se revisaran los cultivos positivos a *Mycobacterium tuberculosis* en el laboratorio de microbiología del 1ro de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010.
- Se revisarán todos los expedientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, comprendidos del 1ro de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010, de paciente de un mes a 18 años de edad.

La obtención de los datos se realizara en:

- Archivo general del INER.
- Libros de cultivos del laboratorio microbiología del INER.
- Libros de registro del departamento de bioestadística.

-El estudio es de tipo retrospectivo, transversal y descriptivo, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México, que incluyo los datos de 20 casos de tuberculosis drogorresistente. Los datos obtenidos fueron del periodo comprendido del mes de enero de 2000 al mes de diciembre del 2010.

-En el departamento de epidemiología se revisaron las listas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar drogorresistente y los datos reportados en el periodo de en enero del 2000 diciembre del 2010.

En el archivo general se revisaron los expedientes para recopilar los datos

demográficos y datos sobre tratamiento previo antituberculoso.

- En el laboratorio de microbiología se revisaron: los cultivos y el medio de cultivo utilizado, y la sensibilidad para determinar la MDR.

- Posteriormente a la recopilación de toda la información se procedió a la descripción detallada en cuadros, tablas y gráficas para luego hacer el análisis y por ultimo concluir y recomendar alternativas específicamente en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

- En el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar) para expresar los valores de las variables continuas (Edad), para las variables categorías (sexo) se utilizaron promedios.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de 1 mes a 18 años de edad.
- Sexo masculino o femenino.
- Nacionalidad Mexicana
- Cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* con estudio de drogosensibilidad en el INER de cualquier muestra microbiológica.

LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- No contar con expediente clínico

RESULTADOS

El estudio es observacional, transversal y retrospectivo, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México en el período comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2010. En el que se incluyeron los casos de pacientes que asistieron a este centro hospitalario o cuyo estudios fueron enviados a este centro para análisis por sospecha de tuberculosis pulmonar o de pacientes en quien se sospechó drogorresistencia ya con diagnóstico de TBP y que se requirió de confirmación bacteriológica, de los cuales se pudo obtener información sobre datos generales del paciente, exposición previa a antituberculosos procedencia.

El total de casos a los que se les realizó estudio bacteriológico por *Micobacterium tuberculosis* en este período fue de 204. De estos a 109 se les realizó cultivo con drogosensibilidad, 20 cultivos resultaron con drogorresistencia a uno o más antituberculosos, lo que representó el 21.8 de total de casos. De ellos fueron del sexo masculino 11 (55%) y 9 del sexo femenino (45%). (Ver grafica 1)

El promedio de edad fue de 12 años al momento del diagnóstico, con una DE ± 1.14 , con una rango de edad de 1 mes a 18 años. (Ver grafica 2).

Los Estados de procedencia más frecuentes fueron: México D.F. con el 19.6 % de los casos, seguido por Estado de México con el 12.5%, Guerrero con el 6 %, Puebla 4.2% y Veracruz con el 3.6%, Chiapas, Hidalgo y Tabasco 2.4 % en cada uno, y menos frecuente Michoacán y Oaxaca con el 2.4% cada uno. (Ver grafica 3).

Durante este período se encontró un total de 20 casos con drogorresistencia de los cuales 12 casos (60%) presentaron drogorresistencia a un fármaco, lo que no es criterio de multidrogorresistencia, pero debido a que frecuentemente esta resistencia fue a fármacos de primera línea como ser isoniazida y rifampicina se incluyeron en el estudio. El resto 8 casos (40%) mostraron resistencia a al menos dos fármacos. Comparando la drogorresistencia por cada fármaco en forma aislada se observó que los fármacos a los que más frecuentemente se encontró resistencia fueron estreptomycin en 14 casos representando el 70% de los 20 cultivos; la resistencia a rifampicina se encontró en 13 casos (65%); a isoniazida en 3 casos (15%); etambutol en 2 casos (30.4%), protionamida y ofloxacino con un caso ambos representan los fármacos al que menos fueron resistentes las cepas cultivadas de *Mycobacterium tuberculosis* de los 20 casos con drogosensibilidad.(ver tabla 1).

La distribución de los casos de resistencia por número de drogas. Para una sola droga se encontró en 16 casos (80%). Mientras que el resto 20% fueron resistentes a más de una droga. Lo frecuente fue resistencia a una droga en 16 casos (80%), seguido a dos drogas en 2 casos (10%), un poco menos frecuente fue a cinco drogas.

Es de hacer notar que la resistencia a una solo fármaco se encontró en 16 de los 99 cultivos lo que representa un 15.8 %. . La drogorresistencia a dos drogas se encontró con mayor frecuencia a la combinación de rifampicina y

estreptomina en 4 casos lo que representó el 5%. La combinación a diversos antituberculosos solo se presento en 2 casos.

La drogorresistencia a cuatro drogas se encontró en 1 caso, lo que represento el 5%. La combinación con mayor índice de resistencia fue rifampicina y estreptomina en 4 casos (20%), seguido de la combinación de isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomina en 1 casos (5%). La resistencia a 5 se encontró en 2 casos lo que representó el 13.6% de los 109 cultivos.

En cuanto al tiempo de contacto en nuestros resultados resalta la convivencia de los menores con pacientes baciliferos, en 11 de los casos con un año de contacto (55%) y más de 6 meses 5 casos (25%), sin embargo en 4 de los casos por ser pacientes provenientes de albergues no se especifica el tiempo de contacto, y cabe mencionar que dos de estos pacientes presentaron resistencia a más de 4 fármacos.(Ver tabla 1)

Se reportaron un total de 109 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el INER del 1ro de enero 2000 al 31 de diciembre del 2010, de los cuales sólo 20 pacientes presentan farmacorresistencia, clasificándose 11 casos como monorresistencia, 7 casos a polirresistencia, 1 caso multifarmacorresistencia, 1 un caso extremadamente resistente (ver tabla 2)

DISCUSION:

La drogorresistencia en tuberculosis representa uno de los problemas de salud pública más importantes en América Latina. Esto conlleva una serie de problemas tanto médicos, económicos y sociales.

La tuberculosis resistente (TB-R), y sobre todo multirresistente a fármacos (TB-MDR) es un problema de salud pública mundial, que afecta también a nuestro entorno. Los casos de TB-R y TB-MDR han aumentado principalmente en población VIH, inmigrante y desfavorecida socialmente, pero también en población autóctona. Este aspecto refuerza la necesidad de realizar de forma sistemática estudios de sensibilidad en los aislamientos, para guiar de manera óptima el tratamiento.

La presencia de drogorresistencia significa un mal pronóstico para el paciente, que requerirá de un tratamiento prolongado de aproximadamente 18 a 24 meses con drogas que presentan efectos adversos más importantes que las drogas primarias, con costos económicos sumamente altos, y los riesgos que conlleva con los que convive y con el personal de salud que los atiende.

En varios estudios se ha logrado determinar que los principales factores de drogorresistencia secundaria en estos países es lo inadecuado de los tratamientos, ya sea con monoterapias, así como el abandono del tratamiento en forma parcial o total por parte del paciente. Otros factores que se han encontrado relacionados son diversos estados de inmunosupresión, en

especial el SIDA, siendo la tuberculosis pulmonar una de las manifestaciones más importantes de esta patología, encontrándose que este grupo es particularmente propenso para el desarrollo de drogorresistencia. Hay evidencias de que el personal de salud que atiende a estos pacientes tiene riesgo mayor de adquirir infección por mycobacterias multirresistentes si atiende a estos pacientes, por lo que se ha realizados normas para su manejo.

Los niños son muy vulnerables debido a la mayor frecuencia de formas graves y el escaso conocimiento de la farmacocinética, dosis adecuada y toxicidad de fármacos de segunda línea. El otro aspecto que marca la dificultad del abordaje de la Tuberculosis resistente en niños es que no suelen presentar cultivo positivo y debemos guiarnos por la sensibilidad de la cepa del caso inicial. Actualmente ha cambiado el patrón epidemiológico en nuestro medio, con aumento de la tasa de resistencia a isoniacida; por eso, la pauta inicial para cualquier forma de TB en niños debe realizarse con 4 fármacos, hasta conocer la sensibilidad de la cepa. En la TB-R, pediatras expertos deben administrar el tratamiento y durante un periodo más prolongado, de forma directamente observado al menos supervisada. Las autoridades y profesionales responsables deben estar preparados para afrontar con seguridad este modelo de TB, conocer las pautas alternativas de fármacos en niños y arbitrar mecanismos para asegurar el correcto cumplimiento y el control a largo plazo.

Un problema que añade una importante complejidad y gravedad a la situación es que precisamente estas poblaciones con mayor riesgo de desarrollar TB son también las más proclives para realizar tratamientos subóptimos, que perpetúan la contagiosidad y favorecen las recaídas con nuevos focos diseminantes de TB. Estas recidivas están ocasionadas frecuentemente por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos antituberculosos de primera línea, cepas que infectan a los convivientes y perpetúan la cadena de transmisión de esta enfermedad.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México es un centro de referencia de enfermedades pulmonares de todo el país, y a donde son enviados pacientes en quienes se sospecha drogorresistencia, además de ser uno de los pocos lugares en México donde se realiza los cultivos por *Mycobacterias* tanto como métodos convencionales como es el cultivo por Lowestein-Jensen como por BACTEC. Con este último método se ha logrado disminuir en forma significativa el tiempo de diagnóstico de la patología así como la obtención de los cultivos con drogosensibilidad, y ha sido muy útil como parte de las medidas de control de esta enfermedad. Aunque aún es muy temprano para poder determinar esto y poder definir si con los nuevos métodos de diagnóstico se tendrá un giro importante en la prevalencia de esta patología.

En nuestros resultados se encontró que de 109 cultivos por *Mycobacterium tuberculosis* que se realizaron en el periodo de enero de 2000 a diciembre

de 2010, 20 mostraron resistencia a drogas antituberculosas lo que representó el 21.8%, con una prevalencia de 0.004 en los últimos 10 años. Esto muestra alta frecuencia de los cultivos realizados.

De ellos fueron del sexo masculino (55%) y del sexo femenino (45%). El promedio de edad fue de 12 años al momento del diagnóstico, con una DE ± 1.14 .

Los Estados de procedencia más frecuentes fueron: México D.F. con el 19.6 % de los casos, seguido por Estado de México con el 12.5%, Guerrero con el 6 %, Puebla 4.2% y Veracruz con el 3.6%, Chiapas, Hidalgo y Tabasco 2.4 % en cada uno, y menos frecuente Michoacán y Oaxaca con el 2.4% respectivamente.

Es de especial énfasis tener un control de estos pacientes drogorresistentes ya que los contactos se deben estudiar en forma individual para descartar en ellos la enfermedad activa, así como determinar los casos infectados susceptibles de padecer la enfermedad y considerar el manejo profiláctico con drogas alternativas a isoniacida, con lo que se pudiera romper la cadena de transmisión en estos casos.

La resistencia a las diferentes drogas vistas en forma aislada se observó más frecuente con estreptomina en 14 casos representando el 70% de los 20 cultivos; la resistencia a rifampicina se encontró en 13 casos (65%); a isoniazida en 3 casos (15%); etambutol en 2 casos (30.4%), protionamida y ofloxacino con un caso ambos representan los fármacos al que menos fueron

resistentes las cepas cultivadas de *Mycobacterium tuberculosis* de los 20 casos con drogosensibilidad.

La resistencia a más de una droga se observó 7 casos (35%). La resistencia a dos drogas se encontró 35% de estos, la combinación más frecuente fue la de estreptomycin con rifampicina en un 20%.

La resistencia cuatro drogas se encontró en 1 caso (5%), y las combinaciones más frecuentes fueron la de isoniazida, rifampicina, estreptomycin, etambutol seguidos por la resistencia a cinco drogas con 2 casos y las combinaciones fueron isoniazida, rifampicina, estreptomycin, ofloxacino, amikacina y protionamida, a diferencia del 2do caso con resistencia a rifampicina, isoniazida, pirazinamida, estreptomycin y etambutol. Se reportaron un total de 109 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el INER del 1ro de enero 2000 al 31 de diciembre del 2010, de los cuales sólo 20 pacientes presentan farmacoresistencia, clasificándose 11 casos como monoresistencia, 7 casos a poliresistencia, 1 caso multifarmacoresistencia, 1 un caso extremadamente resistente.

Se realizó análisis multivariado con χ^2 de las cuales se tuvieron los siguientes resultados.

Se obtuvieron con una p estadísticamente significativa, la edad en relación con la resistencia (p 0.001), teniendo como mayor frecuencia al grupo de 15 a 18 años.

Además del contacto, (p 0.000), de los cuales el principal contacto fue el padre.

En lo referente al tiempo de contacto se obtuvo (p 0.000), presentándose una mayor farmacorresistencia en pacientes con contacto mayor de 6 meses.

En los pacientes con tratamiento previo se obtuvo una significancia estadística, el contacto en relación con la resistencia (p 0.000), cabe mencionar que los pacientes habían recibido tratamiento previo cortado, encontrándose como principal factor la falta de apego al tratamiento.

CONCLUSIONES

1)- La drogorresistencia a *Mycobacterium tuberculosis* observada en el I N E R durante el período enero del 2000 a diciembre de 2010, fue de 20 cultivos de un total de 109, lo que representó el 21.8 %.

2) -La drogorresistencia observada en el INER durante el período enero del 2000 a diciembre de 2010 como monorresistencia fue para INH del 0.6%, para rifampicina del 3.6%, para estreptomina del 3.6%.

3)- Por clasificación a farmacorresistencia, se encontraron 11 casos como monorresistencia, 7 casos a polirresistencia, 1 caso multifarmacorresistencia, 1 un caso extremadamente resistente.

4) – La mayor farmacorresistencia correspondió a rifampicina y estreptomina como monorresistencia.

5) - La incidencia de casos con multidrogorresistencia en el I.N.E.R es alta debido a que es un instituto de referencia de toda la república.

6). En los casos de farmacorresistencia se encontró que el 50% de los casos mostro mal apego o incumplimiento al tratamiento.

RECOMENDACIONES

- 1) - Dirigir programas que ayuden a mejorar la participación del personal de salud encargado del manejo del paciente con farmacorresistencia.

- 2).- supervisar el estrecho seguimiento para asegurar el cumplimiento y evitar la diseminación de las cepas a la comunidad.

- 3).- Debe realizarse siempre un tratamiento de drogasensibilidad de acuerdo a la sensibilidad mostrada del caso contacto.

- 4).- Realizar cultivos de drogasensibilidad a los contactos del paciente pediátrico para evitar mayor farmacorresistencia.

- 5).- Implementar las normas de seguridad definidas por la Organización Mundial de la Salud para el personal de salud que asiste a los pacientes con multidrogorresistencia.

- 6).- Fomentar los programas de TAES a todo el país como una medida estratégica para el cumplimiento del tratamiento de farmacorresistencia para disminuir los casos de la misma.

- 8)- Aplicar lineamientos de seguimiento a los pacientes pediátricos afectados de farmacorresistencia, ya que le corresponde el tratamiento y control en hospitales de tercer nivel

9).- Capacitar al personal de hospitales de segundo y primer nivel en todo el país para el estudio y diagnóstico de casos con sospecha de multidrogorresistencia con método rápidos de diagnóstico dirigidos por el subcomité nacional de farmacorresistencia (SCNFR).

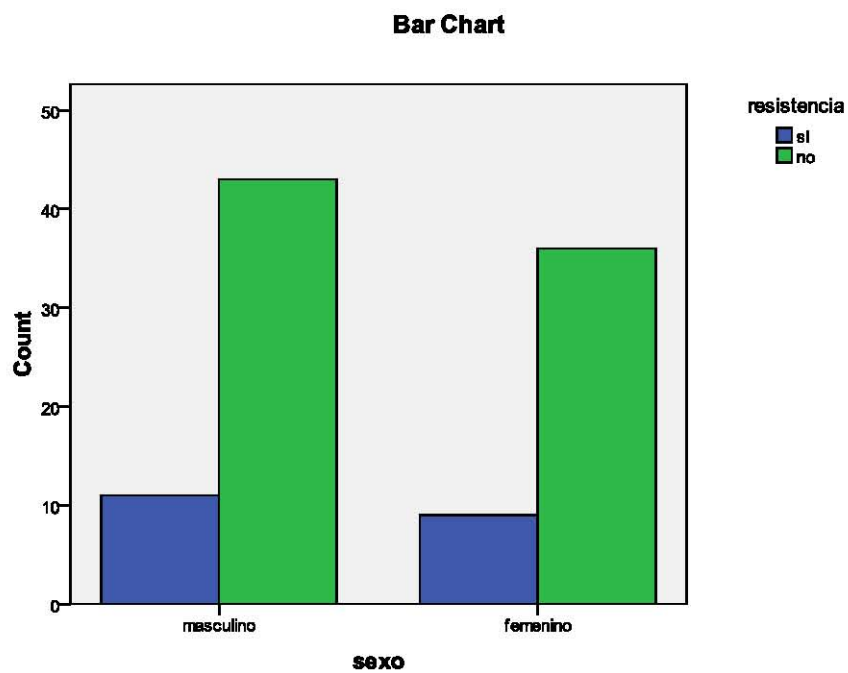
BIBLIOGRAFIA:

1. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: Introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 109-17.
2. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313) (revisión 2008).
3. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr* 2006; 64: 59-65.
4. Baquero-Artiago F. Tratamiento de la tuberculosis pulmonary. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (Supl 2); 52-6.
5. Sociedad Española Infectología. Grupo de trabajo de tuberculosis. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediat (Barc)* 2007; 66: 597-602.
6. American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK- ed. Red Book: 2008 Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas. 27^a ed. Panamericana: Buenos Aires, 2008: 736-57.
7. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 3: Management of tuberculosis in the HIV-infected child. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1331-36.
8. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: Antituberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1205-11.
9. WHO. Implementing the STOP TB Strategy. Ahandbood for nacional tuberculosis control programmes. WHO/HTM/TB/2008.401.
10. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371.
11. CDC. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-world, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-5.
12. Iseman MD. Extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Charles Darwin would understand. *Clini Infect Dis* 2007; 45: 1415-6.
13. Pillay M, Sturm AW. Evolution of the extensively drug-resistant F15/LAMY/K2N strain of Mycobacterium tuberculosis in Kwa- Lulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1409-14.

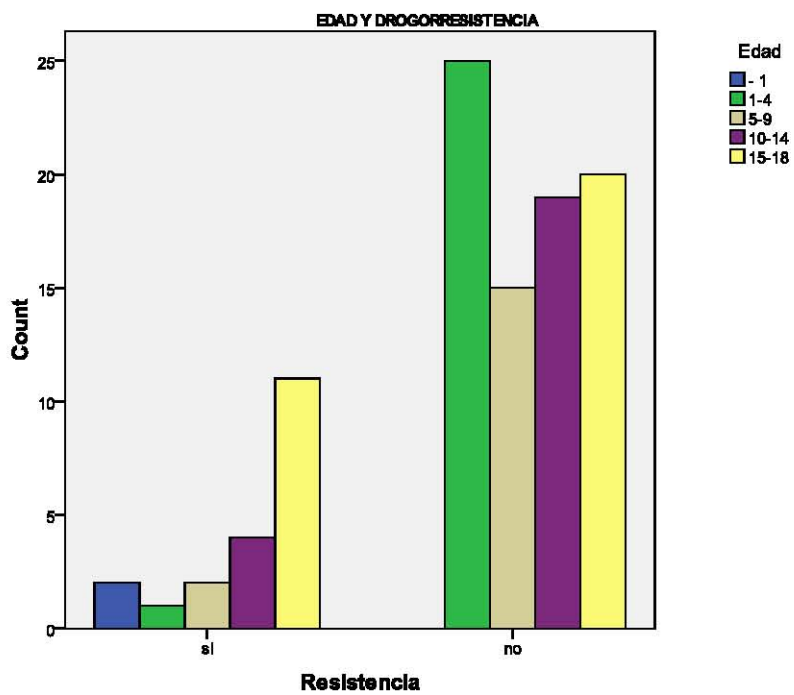
14. WHO. Green Light Committee (GLC) of the Working Group on MDR-TB. Annual Report 2007. WHO/HTM/TB/2008.409.
15. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IRATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Fourth global report. WHO/HTM/2008.394.
16. WHO Europe. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. EUR/TB/FS03.
17. Alcaide F, Santón M. Tuberculosis multirresistente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 Supl 13: 54-60.
18. Grandjean L, More D. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with especial considerations of extensively drug-resistant tuberculosis. *Current Opin Infect Dis* 2008; 21: 454-61.
19. Chan E, Iseman M. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 587-95.
20. Drobac PC, Makherjee JS, Joseph JK, Mitnick C, Furin JJ et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics* 2006; 117: 2022-9.
21. CDC. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis. Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR* 2009; 58 (RR-3): 1-43.
22. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361.
23. Yong Soe Kwon, Yee Hyung Kim, Gee Young Suh, Man Pyo Cheng, Hojoon Kim et al. Treatment outcomes for HIV-infected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 496-502.
24. HyeRyeum Kim, Seung Sik Hwang, Hyum Jikim, Sang Min Le et al. Impact of extensive drug-resistant on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 129-35.
25. Bamerjee R, Allen J, Westenhouse J, Oh P et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in California. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 50-7.

ANEXOS

GRAFICA 1



GRAFICA 2



GRAFICA 3

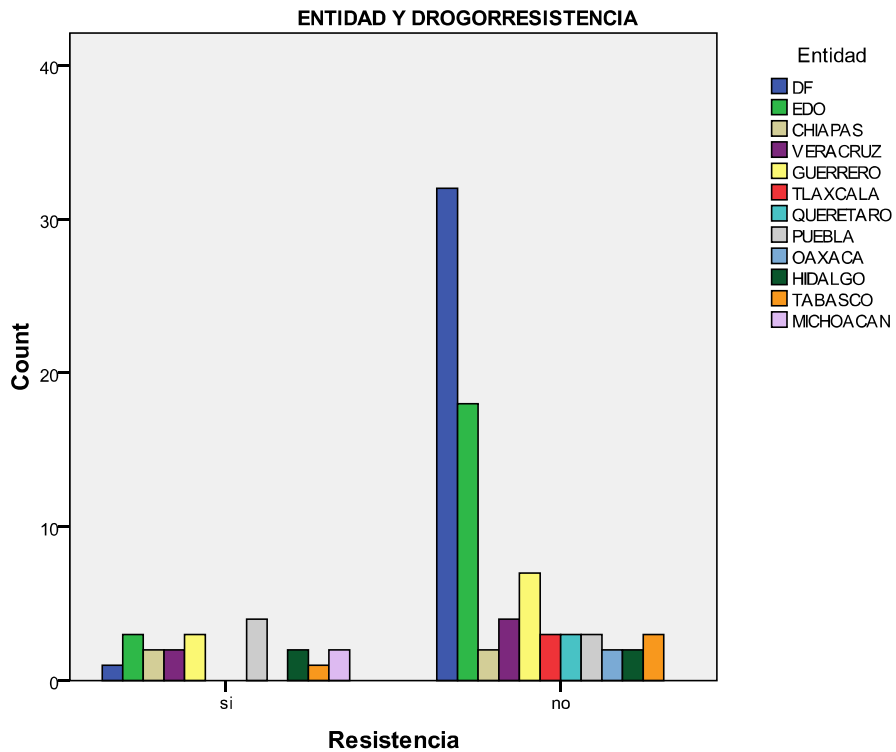


TABLA 1

MEDICAMENTO	NO DE CASOS*	PORCENTAJE
ISONIACIDA	3	3%
RIFAMPICINA	13	13%
ESTREPTOMICINA	14	14%
ETAMBUTOL	2	2%
PROTIONAMIDA	1	1%
OFLOXACINO	1	1%

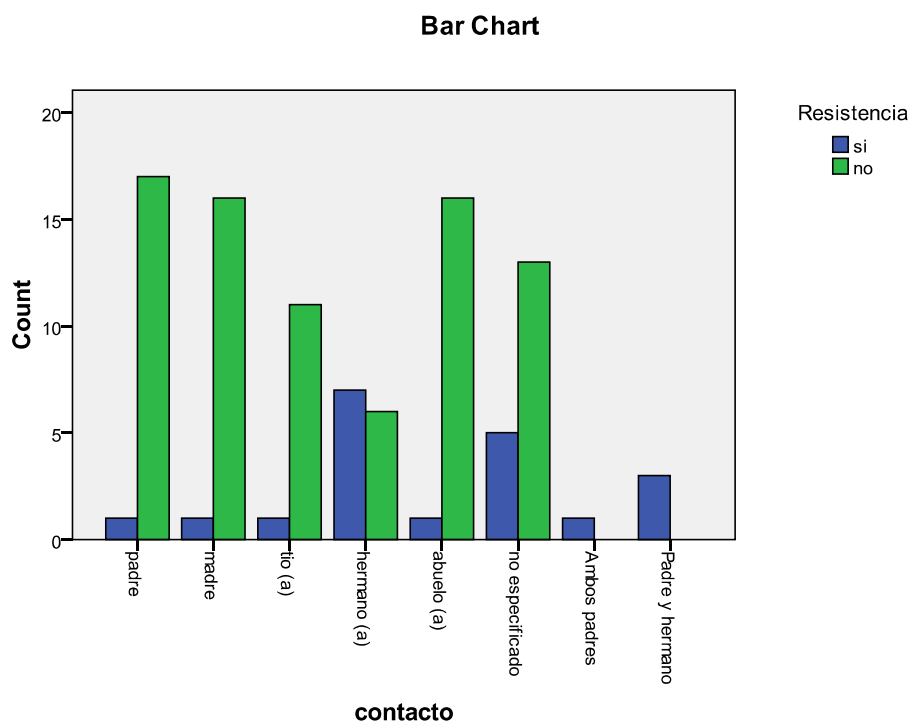
*TOTAL DE CULTIVOS DROGORRESISTENTES 20
 FUENTE: DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA DEL INER.

TABLA 2

CLASIFICACION FARMACORRESISTENCIA	DE	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
MONORRESISTENCIA		16	16%
POLIRRESISTENCIA		2	2%
MULTIFARMACORRESISTENCIA		1	1%
TB-XMD		1	1%

FUENTE: DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA DEL INER.

GRAFICA 4



GRAFICA 5

