

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis
infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022.**

AUTORES:

Olvera Moreira Marco Antonio

Zapata García Diana Carolina

**Trabajo de titulación previo a la obtención de título de:
MEDICO**

TUTORA:

Dra. Franco Sotomayor Greta Verónica, Msc.

Guayaquil, Ecuador

2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por,
Olvera Moreira Marco Antonio y Zapata García Diana Carolina como
requerimiento para la obtención del título de **Médico**

TUTORA

f. _____
Franco Sotomayor, Greta Veronica

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martínez Juan Luis

Guayaquil, a los 18 del mes de septiembre del año 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Olvera Moreira Marco Antonio**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022**, previo a la obtención del título de **MEDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 18 días del mes de septiembre del año 2023

EL AUTOR:



Firmado electrónicamente por:
**MARCO ANTONIO
OLVERA MOREIRA**

f.

Olvera Moreira Marco Antonio



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Olvera Moreira Marco Antonio**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 18 días del mes de septiembre del año 2023

EL AUTOR:



Firmado electrónicamente por:
**MARCO ANTONIO
OLVERA MOREIRA**

f. _____

Olvera Moreira Marco Antonio



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Zapata García, Diana Carolina**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022**, previo a la obtención del título de **MEDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 18 días del mes de septiembre del año 2023

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
**DIANA CAROLINA
ZAPATA GARCIA**

f. _____
Zapata García Diana Carolina



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Zapata García, Diana Carolina

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 18 días del mes de septiembre del año 2023

LA AUTORA:



f. _____

Zapata García Diana Carolina

Document Information

Analyzed document	Tesis borrador .docx (D172523477)
Submitted	2023-08-02 02:11:00
Submitted by	
Submitter email	maroivera97@gmail.com
Similarity	2%
Analysis address	diego.vasquez.ucsg@analysis.arkund.com

Sources included in the report

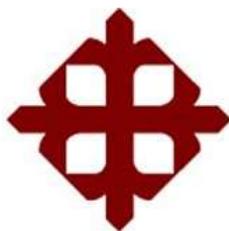
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / Plantilla de Trabajo Titulacion 2022 ULTIMA EDICION.docx		
SA	Document Plantilla de Trabajo Titulacion 2022 ULTIMA EDICION.docx (D143291317) Submitted by: maria.martinez24@cu.ucsg.edu.ec Receiver: carmen.soria01.ucsg@analysis.arkund.com	1
submission.pdf		
SA	Document submission.pdf (D76298344)	1
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / Plantilla de Trabajo Titulacion 2022 ULTIMA EDICION.docx		
SA	Document Plantilla de Trabajo Titulacion 2022 ULTIMA EDICION.docx (D143496420) Submitted by: maria.martinez24@cu.ucsg.edu.ec Receiver: carmen.soria01.ucsg@analysis.arkund.com	2

Entire Document

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA DE MEDICINA
TEMA: PATRONES DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS INFANTIL A NIVEL NACIONAL, EN LOS AÑOS 2017 – 2022
AUTORES:
Trabajo de titulación previo a la obtención de título de: MEDICO
TUTORA:
Guayaquil, Ecuador FECHA?



DRA. GRETA FRANCO SOTOMAYOR - TUTORA



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____
OPONENTE

INDICE

RESUMEN.....	XIV
ABSTRACT	XV
INTRODUCCIÓN.....	2
CAPÍTULO I.....	4
1. EL PROBLEMA	4
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.2 JUSTIFICACIÓN	6
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	7
1.3.1 Objetivo general.....	7
1.3.2 Objetivos específicos	7
1.4 HIPOTESIS	7
1. 5 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	8
1.6 VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN	8
CAPÍTULO II.....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1 ANTECEDENTES	9
2.2 FUNDAMENTACIÓN TEORICA	12
2. 2. 1 CONTEXTO HISTÓRICO	12
2.2.2 EPIDEMIOLOGÍA	14
2.2.3 PATOGÉNESIS	15
2.2.4 CLÍNICA	16
2.2.5 DIAGNÓSTICO.....	16
2.2.6 ATENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL	19

2.2.7 TRATAMIENTO.....	20
2.2.8 RESISTENCIA A MEDICAMENTOS	22
2.2.9 PATRONES DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO.....	25
2.2.10 TUBERCULOSIS MONORRESISTENTE A FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA	27
2.2.11 TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE (TB-MDR)	27
2.2.12 TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE (TB-XDR)	28
2.3 MARCO CONCEPTUAL.....	30
2.4 MARCO LEGAL	32
2.5 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN	34
CAPITULO III.....	35
MARCO METOLÓGICO	35
3.1 ENFOQUE	35
3.2 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	36
3.3 NIVELES DE INVESTIGACIÓN	36
3.4 METODOLOGIA.....	36
3.5 PERIODO Y LUGAR DONDE SE DESARROLLA LA INVESTIGACIÓN	37
3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	39
Universo	39
Población.....	39
Muestra	39
Criterios de inclusión	39
Criterios de exclusión	39

3.6 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	40
3.7 ASPECTOS ETICOS	40
3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
CAPITULO IV	41
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
4.1 RESULTADOS.....	41
4.2 DISCUSIÓN	47
CAPITULO V	50
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
5.1 CONCLUSIONES.....	50
5.2 RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFIA.....	52

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Informe de resultados de examen microscópico por medio de la técnica de Ziehl Neelsen	17
Tabla 2 Recomendaciones de dosis para el tratamiento de primera línea de Tuberculosis	20
Tabla 3 Terminología utilizada sobre la TB resistente en	25
Tabla 4 Fármacos recomendados para TB RR y TB MDR.....	26
Tabla 5 Tratamiento para casos resistentes de TB	28
Tabla 6 Esquema de tratamiento para TB-XDR	29
Tabla 7 Esquema de tratamiento para TB-XDR	29
Tabla 8 Medidas de tendencia central de los pacientes pediátricos con diagnóstico de TB pulmonar.....	41
Tabla 9 Características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con tuberculosis pulmonar.	42
Tabla 10 Resistencia al tratamiento antifímico en pacientes pediátricos diagnosticado de Tuberculosis.....	43
Tabla 11 Resistencia y sensibilidad del grupo de fármacos utilizadas en el tratamiento de primera línea en Tuberculosis.	43
Tabla 12 Patrones de resistencia a los medicamentos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.....	44
Tabla 13 Clasificación de los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos según el grupo etario.....	44

Tabla 14 Clasificación de los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos según la ubicación geográfica	45
Tabla 15 Factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos que influyen en la aparición de la resistencia a los fármacos en la muestra de estudio	46
Tabla 16 Factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos VS resistencia al tratamiento en pacientes con diagnóstico de TB	47

PATRONES DE RESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS INFANTIL A NIVEL NACIONAL, EN LOS AÑOS 2017 – 2022

Autores: Olvera Marco / Zapata Diana

Tutora:

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecto-contagiosas de mayor relevancia epidemiológica en el Ecuador. Es causada por el patógeno bacteriano *Mycobacterium tuberculosis*, provocando una infección que afecta principalmente el tejido pulmonar. Se transmite principalmente por vía respiratoria a través de la inhalación de las micropartículas que contienen al bacilo y que están presentes en el aire al toser, hablar o estornudar. La presentación clínica de TB pulmonar en niños es inespecífica, siendo los más comunes la sudoración nocturna, febrículas, disnea, fatiga, pérdida de peso y pérdida de apetito. La certeza diagnóstica se obtiene aislando al bacilo a través de métodos microbiológicos y moleculares. El esquema actual para la tuberculosis sensible consiste en la combinación estándar de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E) y Pirazinamida (Z), pautadas por al menos 6 meses. Debido al uso constante de drogas antituberculosas por varias décadas, es común que varios países reporten diferentes tipos de cepas resistentes al tratamiento antibiótico. Entre los patrones de resistencia descritos por la OMS se encuentran: TB monorresistente, TB polirresistente, TB multidrogorresistente, TB pre-XDR, TB XDR (extensamente resistente y TB resistente a rifampicina. **Objetivo:** Determinar los patrones de resistencia al tratamiento de primera línea de tuberculosis infantil a nivel nacional desde enero de 2017 hasta diciembre de 2022. **Metodología:** Estudio de enfoque cuantitativo, diseño no experimental, de corte transversal, retrospectivo y correlacional. **Resultados:** La resistencia al tratamiento antifímico se presentó en 16% de los casos, el patrón de resistencia con mayor frecuencia fue TB monorresistente con 10,3%, repartido en 8,5 % para isoniazida y 1,8% para rifampicina, que a su vez fue el que más predominó en el grupo etario entre 5-10 años; de forma individual el fármaco que mostró mayor resistencia fue la isoniazida con 14,3. **Discusión:** Al término de la investigación se observó que no se encontró asociación entre los factores sociodemográficos y clínico-epidemiológicos y la presencia de resistencia a los fármacos antituberculosos, lo que concuerda con los resultados de los estudios publicados. **Conclusión:** La resistencia a fármacos antituberculosos se ve influenciada en gran parte por mutación de genes sin embargo algunos estudios han demostrado que factores de riesgo sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos predicen la presencia o desarrollo de farmacorresistencia.

Palabras claves: Tuberculosis, Farmacorresistencia, Factores de Riesgo, TB Resistente al Tratamiento

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is one of the most epidemiologically relevant infectious diseases in Ecuador. It is caused by the bacterial pathogen *Mycobacterium tuberculosis*, causing an infection that mainly affects the lung tissue. It is mainly transmitted through the respiratory route through the inhalation of microparticles that contain the bacillus and are present in the air when coughing, speaking or sneezing. The clinical presentation of pulmonary TB in children is nonspecific, the most common being night sweats, low-grade fever, dyspnea, fatigue, weight loss, and loss of appetite. Diagnostic certainty is obtained by isolating the bacillus through microbiological and molecular methods. The current scheme for sensitive tuberculosis consists of the standard combination of Isoniazid (H), Rifampicin (R), Ethambutol (E) and Pyrazinamide (Z), prescribed for at least 6 months. Due to the constant use of anti-TB drugs for several decades, it is common for several countries to report different types of strains resistant to antibiotic treatment. Among the resistance patterns described by the WHO are: monoresistant TB, polyresistant TB, multidrug-resistant TB, pre-XDR TB, XDR TB (extensively resistant and rifampicin-resistant TB). **Objective:** To determine the patterns of resistance to first-line treatment of childhood tuberculosis nationwide from January 2017 to December 2022. **Methodology:** Quantitative approach study, non-experimental design, cross-sectional, retrospective and correlational. **Results:** Resistance to antitubercular treatment occurred in 16% of cases, the most frequent resistance pattern was monoresistant TB with 10.3%, divided into 8.5% for isoniazid and 1.8% for rifampicin, which in turn was the most prevalent in the age group between 5-10 years; Individually, the drug that showed the greatest resistance was isoniazid with 14.3. **Discussion:** At the end of the investigation, it was observed that no association was found between sociodemographic and clinical-epidemiological factors and the presence of resistance to antituberculosis drugs, which is consistent with the results of published studies. **Conclusion:** Resistance to antitubercular drugs is largely influenced by gene mutation, however some studies have shown sociodemographic and clinical-epidemiological risk factors predict the presence or development of drug resistance.

Keywords: Tuberculosis, Drug Resistance, Risk Factors, TB Resistant to Treatment

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecto – contagiosas de mayor relevancia epidemiológica en el Ecuador. (1) Es causada por el patógeno bacteriano *Mycobacterium tuberculosis*, provocando una infección que afecta principalmente el tejido pulmonar. (2) En menor frecuencia puede diseminarse y afectar a otros órganos de la economía en su forma extrapulmonar, presentando una manifestación clínica inespecífica que dificulta el diagnóstico clínico.

A nivel mundial, en el año 2021 según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que 10.6 millones enfermaron de tuberculosis, alrededor de 1,1 millones de casos en niños. En América, en el año 2021, se documentaron cerca de 309.000 casos de tuberculosis. (1)

Según informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ecuador presenta una incidencia de 54 casos por cada 100.000 habitantes, y una prevalencia de 78 casos por cada 100.00 habitantes. (4). Ecuador ocupa el noveno puesto como un país de carga media de casos de tuberculosis. (2)

La presentación clínica de TB pulmonar en niños es inespecífica, llegando a presentar un 5% de casos que sean asintomáticos. El comienzo es insidioso, con síntomas respiratorios locales o generales. Los síntomas generales, pese a su poca especificidad son una ayuda diagnóstica, siendo los más comunes la sudoración nocturna, febrículas, disnea, fatiga, pérdida de peso y pérdida de apetito. La tuberculosis extrapulmonar produce síntomas locales dependiendo del órgano afectado, dentro de las formas de presentación se incluye: TB ganglionar, pleural, Meningitis tuberculosa, TB miliar, Tb del sistema urogenital, Tb cutánea y TB osteo-articular. (3)

El diagnóstico de TB en la infancia resulta un gran desafío, principalmente por el carácter paucibacilar de la enfermedad, que dificulta el aislamiento del microorganismo; basado en la combinación de aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, bacteriológicos, inmunológicos y anatomopatológicos. La clínica de Tb

pulmonar incluye tos, fiebre, astenia, pérdida de peso, sudoración nocturna y en menor frecuencia en niños, la hemoptisis. Radiológicamente, se observan adenopatías intratorácicas, consolidación intrabronquial, atelectasia, derrame pleural, cavitación, entre otras.(4) El tratamiento de la enfermedad es un proceso que deber ser observado e individualizado, dividiendo al paciente en las siguientes categorías; exposición a TB, infección tuberculosa, enfermedad tuberculosa sensible y resistente a fármacos.

La Guía de Práctica Clínica del MSP de Tuberculosis sugiere el empleo de un esquema que incluye 4 medicamentos para el tratamiento de la TB sensible: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol. La resistencia a la rifampicina sugiere que se trata de una TB resistente (TB – RR), o si se trata del fracaso ante varios medicamentos del esquema, es una TB multirresistente (TB – MDR). Esta última se trata en dos fases, una intensiva (dosis diaria por cuatro meses) con kanamicina, moxifloxacino, etionamida, isoniazida, clofazimina, pirazinamida y etambutol. La fase de continuación emplea el moxifloxacino, clofazimina, etambutol y pirazinamida, dosis diaria por cinco meses. (5)

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa, que tiene alta relevancia a nivel mundial debido a su elevada morbilidad, cuya evolución, diagnóstico y tratamiento resulta complejo en la población infantil, debido a la gravedad de la enfermedad, y a la presentación inespecífica y variable del cuadro clínico, incluso llegando a evolucionar a formas graves y diseminadas de la enfermedad en dicha población.

A nivel mundial, en el año 2021 según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que 10.6 millones enfermaron de tuberculosis, alrededor de 1,1 millones de casos en niños y cerca de 7,5 millones de niños infectados. De igual manera, los niños reflejan tasas más altas de mortalidad, con 230.000 decesos al año. Las elevadas tasas de mortalidad son el reflejo del reto diagnóstico y terapéutico en la población pediátrica. El aumento del número de casos de enfermedad tuberculosa en niños es mayor cuando llegan a etapas de adolescencia y es común que desarrollen la forma adulta de la enfermedad. (1)

En América, en el año 2021, se documentaron cerca de 309.000 casos de tuberculosis, se observó que la tasa de incidencia más alta recae sobre el Caribe con 61,2 casos por 100.000 habitantes, seguido de América del Sur (46,2), América Central y México (25,9) y Norte América (3,3). (1)

En el año 2018, en Ecuador se notificaron 6094 casos de TB sensible con una tasa de incidencia de 34.53/100.000 habitantes. Se reportó que la provincia con tasas más altas de incidencia fue Guayas con 3354 casos, seguido de El Oro con 444 casos y Los Ríos con 367 casos de TB sensible. (2)

En los últimos años, en Ecuador, se notificó un incremento del número de casos multidrogoresistentes (MDR) y resistentes a rifampicina (RR), alrededor de 95 casos en 2013 y 252 en 2018.

En 2018, el Centro de Referencia Nacional de Micobacterias del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), integro dentro de sus servicios, pruebas de sensibilidad para los fármacos de primera y segunda línea utilizados en el tratamiento de TB, lo que sirvió de gran ayuda para la detección de resistencias a estos medicamentos y de igual forma incrementar la detección de casos de farmacorresistencia. (2)

Cerca de 7.000 casos de tuberculosis farmacorresistente no son diagnosticados y no se reciben tratamiento. Solo el 33% de los pacientes con TB tuvo acceso a una prueba de sensibilidad a los fármacos.(1)

En 2017 se apreció que 11.000 casos de TB tenían resistencia a la rifampicina (TB-RR) o a rifampicina e isoniacida (TB-MDR), de ellos el 37% no se notificó, quedando así 6.900 casos con TB-RR/MDR que no se diagnosticaron ni se trataron. Se reportaron cerca de 121 casos de TB extensamente resistente (TB-XDR), en el año 2017, en nueve países, 94% recaía sobre países de América del Sur. (1)

En el año 2021 se notifico 215.116 casos nuevos, de los cuales el 70% tenía cobertura terapéutica, reflejando un incremento del 2% en comparación con el año 2020 (68%). Además, cerca de 4.573 personas inicio un esquema de tratamiento para TB farmacorresistente, 10% más que en el 2020.

En los últimos años se ha observado un incremento de cepas multirresistentes de *Mycobacterium Tuberculosis* en zonas específicas del mundo. En su gran mayoría las resistencias en niños son secundarias, es decir se adquieren de pacientes con mala adherencia al tratamiento. Uno de los factores que influyen directamente en el inicio del tratamiento es lo complicado que resulta llegar al diagnóstico debido a que en la mayoría de los casos no se obtiene el aislamiento del bacilo y no es posible realizar pruebas de sensibilidad. Así mismo la

característica paucibacilar de la enfermedad y la baja efectividad de pruebas microbiológicas dificultan la identificación de la enfermedad. Es por ello, que resulta necesario duplicar los esfuerzos para detectar la micobacteria e iniciar un tratamiento específico para determinada cepa, tomando en cuenta el estudio de sensibilidad. (6)

1.2 JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis farmacorresistente, es un problema de salud pública en todo el mundo, La resistencia a fármacos anti tímicos se define de acuerdo a los patrones de resistencia que actualmente se conocen: Monorresistencia, polirresistencia, multidrogorresistencia (TB-MDR), TB extensamente resistente (TB-XDR), TB resistencia rifampicina (RR) y TB resistente a isoniazida, en general hacen referencia a cepas de TB con resistencia a determina fármaco o grupo de fármacos de primera o segunda línea. Generalmente la resistencia generada por cepas de la micobacteria es debido a mutaciones genéticas espontaneas. Por su carácter paucibacilar la TB en niños, no es el foco de aparición de resistencias, comúnmente los niños se infectan por una cepa resistente que proviene adulto bacilífero o con TB activa Multirresistente.

En el año 2015, se ha realizado múltiples investigaciones sobre los pacientes con TB en la ciudad de Guayaquil; sin embargo, tales estudios se enfocan en prevalencia, correlación con VIH, formas de presentación, y falta de adherencia al tratamiento farmacológico. Son pocos los estudios dirigidos a la población nacional, que incluyan patrones de resistencia al tratamiento de TB en la población pediátrica.

Por tal motivo es de vital importancia el tratamiento oportuno y puntual de tuberculosis en niños, tomando en cuenta la presencia de diversos patrones de resistencia bacteriana mostrados en la enfermedad. El presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar los patrones de resistencia al

tratamiento de primera línea de tuberculosis en la población pediátrica nivel nacional en los últimos 5 años.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar los patrones de resistencia al tratamiento de primera línea de tuberculosis infantil a nivel nacional desde enero de 2017 hasta diciembre de 2022.

1.3.2 Objetivos específicos

- Establecer características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con tuberculosis pulmonar durante el periodo enero 2017- diciembre 2022.
- Describir la resistencia y sensibilidad del grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de primera línea en Tuberculosis.
- Identificar los patrones de resistencia a los medicamentos de primera línea en pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis.
- Clasificar los patrones de resistencia según la edad y las regiones del país.
- Identificar los factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos que influyen en la aparición de la resistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento de TB.
- Correlacionar los factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos con la farmacoresistencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de Tuberculosis.

1.4 HIPOTESIS

H0: La resistencia a fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de tuberculosis no está influenciada por factores sociodemográficos y clínico-epidemiológicos.

H1: La resistencia a fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de tuberculosis está influenciada por factores sociodemográficos y clínico-epidemiológicos.

1. 5 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Línea de investigación de la UCSG: Salud y bienestar humano

Sublínea de investigación de la UCSG: Medicina tropical y enfermedades infecciosas

1.6 VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio de investigación se realizó bajo la aprobación de autoridades universitarias pertinentes, departamento de investigación y titulación, y la obtención de los permisos correspondientes por el Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública e Investigación (INSPI).

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Dagne B et al., en el estudio titulado *“La epidemiología de las especies comunes del complejo Mycobacterium tuberculosis resistente a los medicamentos de primera y segunda línea: Evidencia de centros seleccionados que inician el tratamiento de la TB”* en Etiopía en el año 2021, cuyo objetivo fue determinar los patrones de resistencia del complejo *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos de primera y segunda línea. Realizaron un estudio transversal donde se recopiló datos de 204 pacientes con tuberculosis, de los cuales en 160 se aisló el M. tuberculosis, 68% fueron resistentes a cualquier fármaco antifímico. Se evidenció resistencia a isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, con 68%, 61,9%, 45,6% y 20 % respectivamente. Los hallazgos mostraron la siguiente distribución de los patrones de resistencia: monorresistencia para isoniazida en un 3%, para MDR 61,9%, Pre-XDR 5%, XDR en un 0,6% y para fármacos de segunda línea 5,6% de los casos. En conclusión, el estudio demuestra una alta frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea.(7)

En México, en el año 2019, *Samantha Flores-Treviño* en su estudio *“Predictores clínicos de tuberculosis farmacorresistente en México”*, buscaba determinar los predictores para el desarrollo de TB farmacorresistente, se recopiló características sociodemográficas, clínicas y radiológicas de 144 pacientes, donde se demostró que la tasa de resistencia de isoniazida, rifampicina y cualquiera de los otros fármacos antituberculosos fueron 23%, 11,6% y 47,7% respectivamente. Los resultados demostraron que las características clínicas (fiebre, diarrea, dolor de espalda, cefalea, caquexia convulsiones y dolor torácico) y las características radiológicas (cavidades y nódulos) con índice de confianza de 95%; fueron los factores más frecuentes para presentar TB por cepas resistente. La resistencia a isoniazida y rifampicina fue más frecuente en pacientes con antecedentes de tuberculosis y con clínica de fiebre, diarrea y dolor torácico. No obstante, en el

presente estudio, los factores sociodemográficos como sexo, edad y lugar de nacimiento, el contacto y exposición y la coinfección con VIH no estuvieron al desarrollo de farmacorresistencia.(8)

Zhengwei Liu et al., en su trabajo *“Análisis longitudinal de la prevalencia y los factores de riesgo de la tuberculosis resistente a la rifampicina”* realizado en China Zhejiang en el año 2020, buscaba investigar los factores asociados con la tuberculosis resistente a la rifampicina. La investigación se realizó a través de encuestas sobre la farmacorresistencia en los años 1998, 2003, 2008 y 2013 a 4,289 pacientes con sospecha de tuberculosis con baciloscopia positiva, de los cuales 2,832 tenían cultivos positivos y 2,813 (73,4%) mostraron sensibilidad a los cuatro fármacos de primera línea (Rifampicina, pirazinamida, isoniazida y etambutol). Se concluyó que la TB monorresistente a rifampicina tiene una prevalencia de 1,1% en nuevos casos y 3,4% con tratamiento previo. Además de los 359 casos de TB resistente a rifampicina, 77,7% eran también resistentes a isoniazida.(9)

En el estudio de Getahun Yeshiwas Ambaye et al., titulado *“Factores de riesgo de la tuberculosis multirresistente: una revisión sistemática y un metaanálisis a nivel mundial”* en China en el año 2022, cuyo objetivo era identificar los factores que predicen la presencia de TB MDR, se encontró que: la microscopia de frotis, la presencia de cavitaciones, los antecedentes de TB y un tratamiento previo eran factores significativos para TB MDR con una prueba Z <0,05 y un índice de confianza de 95%. A diferencia de factores sociales que mostraron un p valor >0,05: (edad, sexo, residencia), epidemiológicos (comorbilidades, cicatriz BCG) y de contacto que no predecían el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente.(10)

En irán, Nader Salari et al., en el año 2023 en el estudio *“Prevalencia mundial de tuberculosis farmacorresistente: revisión sistemática y metaanálisis”* buscaba investigar la prevalencia mundial de la TB farmacorresistente a través de búsquedas en repositorios de revistas científicas, se tomó en cuenta artículos hasta agosto de 2022. Según los resultados arrojados, la prevalencia global de tuberculosis resistente a varios fármacos fue de 11,6% con una índice confianza de 95%.(11)

En el estudio de Getahun Yeshiwas Ambaye et al., titulado “Factores asociados con la tuberculosis multirresistente entre pacientes con tuberculosis en centros de tratamiento seleccionados de la región de Amhara: un estudio de casos y controles”, publicado en el año 2021 en Etiopía. Se contabilizó 98 casos y 295 controles. Obtuvieron como resultados que 55,1% de los casos y 54,9% de los controles correspondían al sexo masculino, el grupo de edad que predominó fue de 26 a 45 años, 70,4% para los casos y 55,3% los controles. En el análisis se estimó que la edad entre 26 a 45 años, el tratamiento previo y la coinfección con VIH tenían asociación significativa con la Tuberculosis multidrogorresistente (MDR) con un índice de confianza de 0,95%. (12)

En el estudio publicado por Canción de Wan-Mei et al., en China en el año 2021; “Tuberculosis farmacorresistente en niños: una revisión sistemática y un metaanálisis”, se buscaba determinar las estimaciones de los diferentes perfiles y tasas de tuberculosis farmacorresistente, a través de la búsqueda de estudios observacionales, se seleccionó 37 de los 4063 estudios, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados, 23,652 pacientes pediátricos con tuberculosis presentaron los patrones de TB monorresistente con un 6,07%, TB polirresistente 1,61%, TB MDR 3,72%, TB XDR 0,44%. Con respecto a las tasas de TB MDR por regiones geográficas se observó que es más baja en países de ingresos altos 1,8%, a diferencia de los pacientes de ingresos medianos y bajos (6,3% y 7,3% respectivamente). (13)

. En el 2018, Sarah E. Smith et al., en EEUU en su trabajo titulado “Epidemiología de la tuberculosis pediátrica multirresistente en los Estados Unidos, 1993–2014”, se planteó determinar las estimaciones de la carga de TB multidrogorresistente (MDR) entre los niños. Smith analizó datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los casos de tuberculosis pediátrica menores a 15 años con diagnóstico reciente de tuberculosis; donde evaluó 20.789 casos, de los cuales 5.162 (24,8%) tenía tuberculosis confirmada por medios bacteriológicos; 4,862 casos tenían prueba de sensibilidad a fármacos y de ellos 82 casos (1,7%) tenían TB multidrogorresistente. En su gran mayoría correspondían al sexo femenino

(62%), y la media de edad fue de 5 años; así mismo tenían resistencia a más de un fármaco de primera línea (80,5%) y a más de uno de segunda línea.(14)

2.2 FUNDAMENTACIÓN TEORICA

2. 2. 1 CONTEXTO HISTÓRICO

La tuberculosis es una enfermedad que data de tiempos históricos, muy cercanos a los primeros registros escritos de enfermedades de la humanidad. Es causada por el *Mycobacterium tuberculosis* y representa uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. La tuberculosis y su contexto histórico datan de tiempos incluso anteriores a la aparición de las primeras escrituras, ya que se han observado restos arqueológicos de tuberculosis vertebral en restos precolombinos y egipcios. (15)

Pareciera que la tuberculosis ha acompañado a la humanidad en cada paso importante de su evolución, desde la identificación de las momias en la predinastía egipcia (3500 AC), los restos humanos del Neolítico en Suecia e Italia y su primera definición, dada por Hipócrates en el siglo V (a. c.). (15) Este describe la enfermedad dentro de la palabra “tisis”, que incluye una clínica característica de fiebre vespertina, temperamento héctico y la “facies hipocrática”, que no es nada más que la xerostomía, enoftalmos, acentuación de rasgos y sudor frío, propio de las personas próximas a su muerte, por lo que Hipócrates le añadió la definición de “la enfermedad más grave, difícil de tratar y la más fatal”. (16)

Una de las descripciones más importantes viene de Celio Aureliano en el V (d. c.), al plantear sin conocer en ese entonces lo que sería la tuberculosis pulmonar, como una enfermedad caracterizada por una fiebre latente que en el día está ausente, y al final de este va apareciendo, para volver a aliviarse al amanecer. A esta fiebre se le adiciona mucha tos y esputos “icorosos”, forma antigua de definir a un líquido seroso procedente de úlceras que no presentan secreción pustulosa. (17)

Figuras importantes de la historia han perecido por la enfermedad, como el rey Carlos IX de Francia, Simón Bolívar, Gustavo Adolfo Bécquer y Alfonsina Plessis,

entre otros. En el siglo XIX, Teófilo Jacinto Laënnec se encarga de realizar autopsias de pacientes con tuberculosis que el atendía y trataba, quien describe por primera vez que algunas entidades clínicas que el veía en la práctica diaria, resultaban ser la afectación de tuberculosis de diferentes formas o sitios anatómicos. Con su experiencia también pudo establecer las bases de auscultar al paciente con tuberculosis pulmonar. Dedicó varias décadas a la investigación de esta enfermedad y terminó falleciendo por ella; posterior a esto y con los estudios que él realizó, Schonlein le dio por primera vez el nombre de la enfermedad “tuberculosis”.(18)

Así mismo, los estudios microbiológicos de Jean Villemin en 1865 demostraron por primera vez la teoría de que el agente causante de tuberculosis es un patógeno capaz de ser inoculable; mientras que Hermann Brehmer en 1854 ya había demostrado que la tuberculosis podría curarse con alimentación y rodeando al paciente con un medio limpio y con aire fresco. El mayor impacto, con repercusiones conversadas incluso en la actualidad, lo da Robert Koch en 1882, al aislar y describir al *Mycobacterium tuberculosis*, haciéndose ganador del Premio Nobel en 1905, incentivando el Primer Congreso Internacional de Tuberculosis en 1899 y el primer tratamiento en 1892 por parte de Carlos Forlanini. (19)

En 1944 se utiliza el primer antibiótico antifímico, la estreptomina, a partir del *Streptomyces griseus*, curando por primera vez de manera efectiva la tuberculosis. Desde 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designa el 24 de marzo como el día mundial de la Tuberculosis en honor al descubrimiento de Koch en 1882, marcándola desde ese entonces como una de las enfermedades médicas más graves a nivel mundial, capaz de afectar a cualquier persona, en cualquier región del mundo y con cualquier nivel socioeconómico y cultural. (19)

2.2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa crónica causada por el patógeno *Mycobacterium tuberculosis*.(20) que forma parte de un complejo de Mycobacterias que incluyen a (*M. Bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, entre otras). Puede llegar a afectar a cualquier persona, sin subestimar raza, género, edad, nivel socioeconómico, comorbilidades adyacentes y estado inmunitario. Tiene mayor incidencia en personas que viven en hacinamiento, con estados de inmunodepresión, que padecen de desnutrición, fumadores crónicos, personas con exposición constante con pacientes bacilíferos o tosedores crónicos. (19)

A nivel mundial, en el año 2021 según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que 10.6 millones enfermaron de tuberculosis, alrededor de 1,1 millones de casos en niños y cerca de 7,5 millones de niños infectados.(1)

En América, en el año 2021, se documentaron cerca de 309.000 casos de tuberculosis, se observó que la tasa de incidencia más alta recae sobre el Caribe con 61,2 casos por 100.000 habitantes, seguido de América del Sur (46,2), América Central y México (25,9) y Norte América (3,3). (21)

Se estima que en 2018 se produjeron 10 millones de casos de tuberculosis, con sólo un 70% de estos casos presentando una notificación a programas nacionales de TB y, por ende, recibiendo tratamiento.(20) El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, reportó en ese mismo año 6094 casos de Tuberculosis sensible, con una incidencia de 34.53 casos por cada 100.000 habitantes, dentro de los cuales el grupo con mayor prevalencia de la enfermedad fue el de 15 y 45 años. (2)

Silva, Pérez & Marín, en 2019, definieron la epidemiología de TB en la población ecuatoriana menor a 15 años en un período similar, observando un 2.03% de casos de TB diagnosticados en este grupo etario, siendo los menores de 5 años un grupo pequeño equivalente al 37% del porcentaje anterior.

En los últimos años, en Ecuador, se notificó un incremento del número de casos multidrogoresistentes (MDR) y resistentes a rifampicina (RR), alrededor de 95 casos en 2013 y 252 en 2018. (22)

2.2.3 PATOGÉNESIS

La tuberculosis se transmite principalmente por vía respiratoria a través de la inhalación de las micropartículas que contienen al bacilo y que están presentes en el aire al toser, hablar o estornudar. Tras el ingreso al organismo, la micobacteria alcanza la vía respiratoria distal y llega a los alveolos pulmonares, activando la respuesta inmunológica a través de la primera línea de defensa constituida por macrófagos alveolares y linfocitos, aquella que puede llegar a durar entre 6-10 semanas. (23)

Los macrófagos son incapaces de unirse a los fagosomas con la bacteria, período en el cual la multiplicación del bacilo sin ningún tipo de restricción llega a producir la necrosis del macrófago, si la respuesta inmune del paciente es deficiente, la enfermedad progresa o se disemina, período que se denomina fase de replicación. Se forman las lesiones cavitarias en el pulmón cuando el número de bacilos es excesivo, aumentando la sintomatología respiratoria e incrementando el contagio. (24)

Debido a la multiplicación exponencial del microorganismo, hay colonización sistémica del huésped, llegando a la invasión de las vías linfáticas, provocando diseminación al resto de órganos y sistemas como el sistema óseo, digestivo y nervioso. La respuesta inmune posterior al período de replicación en individuos sanos es más eficaz ya que se puede controlar y mitigar la replicación, eliminando de forma parcial al patógeno en algunos casos. Este período de eliminación natural dura varios meses; pero, en los individuos inmunocomprometidos es imposible que se dé esta respuesta, lo que resulta en una mayor incidencia de la enfermedad en ellos.(24)

2.2.4 CLÍNICA

La presentación clínica en la edad pediátrica es variables e inespecífica a diferencia de la del adulto.(19) En la actualidad sabemos que son el resultado de los efectos del *Mycobacterium tuberculosis* al replicarse en los diferentes sistemas del cuerpo. En los pacientes inmunológicamente sanos, la enfermedad es silente, gracias a la respuesta inflamatoria cicatrizal en forma de barrera que envuelve a la bacteria. (24)

La enfermedad infecciosa es grave y característica de pacientes inmunocomprometidos, con manifestaciones llamativas y repercusiones importantes en la calidad de vida del paciente. En la tuberculosis pulmonar es importante la identificación precoz del paciente; sin embargo, es virtualmente inexistente un paciente diagnosticado de tuberculosis en la práctica que no presente sintomatología.(24)

El cuadro clínico del paciente con tuberculosis pulmonar se caracteriza por tos productiva con más de 2 semanas de evolución, expectoración con o sin hemoptisis, pérdida de peso por encima del 10% del peso corporal en menos de un mes, fiebre mayor a 38°, sudoración nocturna, astenia, dolor intercostal que se exacerba en la inspiración, malestar general, y artralgias, entre otros.(24)

2.2.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico presuntivo se basa en la clínica y características epidemiológicas y sociodemográficas del paciente. Una correcta anamnesis que incluya antecedentes de contacto, hábitos, condiciones de vida y tiempo de duración de los síntomas será de gran ayuda para establecer un diagnóstico inicial. Por regla general, se recomienda que todo paciente con sintomatología de tos productiva que supera los 15 días debe someterse a una prueba diagnóstica de laboratorio por riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar. (25)

Pese al avance de las técnicas moleculares y serológicas para detectar la enfermedad, el Gold standard sigue siendo el aislamiento del bacilo a través

pruebas microbiológicas: cultivo de Lowenstein Jensen y de Ogawa; y Baciloscopia por tinción de Ziehl Neelsen. La única razón por la que adquieren mayor relevancia los otros métodos de diagnóstico es por el crecimiento lento del *Mycobacterium tuberculosis* en medios de cultivo, que puede llegar a demorar cuatro semanas en producir colonias. (25)

La detección de *M. tuberculosis* a través de la microscopía mediante el examen directo de muestras de esputo, líquido bronco alveolar o secreción bronquial y coloración por medio de la técnica de Ziehl Neelsen, la microscopía resulta rápida, de bajo costo y económica. La sensibilidad de este método varía (20-80%) y su especificidad es limitada debido a que no distingue el bacilo de Koch de otras micobacterias no tuberculosas. Se requiere que existan entre 5000-10000 bacilos por ml de muestra para que pueda detectarse y poder esperar resultados positivos.(26)

Tabla 1 Informe de resultados de examen microscópico por medio de la técnica de Ziehl Neelsen

Resultado del examen microscópico	Informe
No se encuentran BAAR en los 100 campos observados	No se observan bacilos ácido-alcohol resistentes
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados	Nº exacto de bacilos en 100 campos
Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados	Positivo (+)
Se observan de 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados	Positivo (++)
Se observan más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados	Positivo (+++)

Fuente: Programa "Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas" (2016) Parte IV

A diferencia de la baciloscopia, el cultivo muestra mayor sensibilidad (70-90%), ya que solo es necesario 10 bacilos por ml de muestra para que arroje un resultado positivo. Sin embargo, se requieren al menos varios días de cultivo para obtener un resultado positivo cuando se utilizan sistemas de detección basados en

fluorescencia, mientras que el crecimiento de colonias visibles en medios de cultivo sólidos puede demorar hasta 8 semanas.

Actualmente tienen gran acogida los métodos moleculares para el diagnóstico de TB tanto en adultos como en niños; la prueba molecular GeneXpert MTB/RIF que detecta el genoma de *M. tuberculosis* a través de la amplificación de ácidos nucleicos y además tiene la ventaja de detectar la resistencia a determinado fármaco de primera línea (Rifampicina), el tiempo en que se obtiene los resultados le proporciona un valor de gran utilidad, ya que es posible conocerlos en solo 2 horas.(27)

El estudio complementario implementa pruebas de imágenes para observar el grado de infiltrado alveolar, pero no es parte del diagnóstico en primera instancia debido a la lentitud del progreso de la enfermedad. Sin embargo, la observación de la cavitación pulmonar, infiltrados alveolares y compromiso pleural en compañía de clínica sugerente puede orientar en casos con síntomas inespecíficos.(28)

Además, es de gran ayuda para el diagnóstico, el uso de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) que mide la reacción de hipersensibilidad a las proteínas de *Mycobacterium tuberculosis*, La PCT positiva es la respuesta inmune del organismo ante determinados antígenos que solo se presentan en una persona expuesta al *Mycobacterium tuberculosis*. Esta prueba es altamente sensible, pero con unas tasas muy bajas de especificidad para la infección de TB, sobre todo por la prueba cruzada positiva frente a otras micobacterias. (29)

Dentro de las opciones diagnósticas serológicas, se puede realizar también lo que se denomina ensayo de liberación de interferón gamma, que permite identificar al patógeno con una sensibilidad idéntica a la de la PCT, con una mayor especificidad, considerando los mismos sesgos presentados en ambas pruebas diagnósticas. (29)

Otras pruebas serológicas que adquieren mayor relevancia incluyen las pruebas cutáneas con antígenos codificados por RD1 y las pruebas basadas en antígenos IGRA, valorables principalmente con pruebas ELISA o quimioluminiscencia. (29)

2.2.6 ATENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

Tuberculosis infantil

La tuberculosis infantil es infrecuente, según lo observado en patrones epidemiológicos descritos anteriormente; pese a esto, es característica su aparición en condiciones de pobreza extrema, desnutrición, hacinamiento o coinfección de VIH. (30) La distribución etaria suele referir a los lactantes como el grupo con mayor riesgo de desarrollar tuberculosis infantil (40%-50%), mientras que entre los 2 años de vida y los 5 años desciende hasta un 25% de casos, disminuyendo progresivamente hasta los 10 años, y volviendo a incrementar su incidencia en la adolescencia. (4)

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, destacando en primer lugar una gran linfadenitis regional y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares, con signos de consolidación pulmonar en la radiografía de estadios iniciales y colapso pulmonar en más tardíos. El incremento progresivo de los ganglios subcarinales llega a ser lo suficientemente importante para producir una fístula bronco esofágica. (31)

El tratamiento oportuno contrarresta la mayoría de estas manifestaciones, pero en muchos casos se forman cicatrices calcificantes del foco primario y en raras ocasiones presentar bronquiectasias como secuela extraordinaria. La observación de un patrón miliar en la radiografía está presente en casos donde hay erosión de un foco pulmonar primario hacia un vaso sanguíneo o linfático.(31)

Pese a todos estos procesos patológicos, las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos que padecen tuberculosis son relativamente infrecuentes y

autolimitadas. Siendo importante la presencia de tos no productiva, fiebre, astenia, pérdida de peso y cierto grado de disnea; mientras que las alteraciones sistémicas son porcentualmente inexistentes.(31)

El diagnóstico definitivo de TB es mediante el aislamiento del bacilo a través de pruebas microbiológicas y moleculares. En la edad pediátrica las pruebas serológicas y moleculares son una herramienta útil, debido al carácter paucibacilar de la enfermedad y lo complicado que resulta aislar al bacilo.

2.2.7 TRATAMIENTO

Tratamiento de la tuberculosis sensible

Para determinar que un antifímico es eficaz contra una cepa de Mycobacterium tuberculosis es necesario realizar pruebas de sensibilidad, más que nada para prevenir la tuberculosis multidrogoresistentes (MDR) y la super - resistente (XDR). El esquema actual para la tuberculosis resuelve el 100% de los casos si no existe resistencia a uno de los agentes, y si cumple con las pautas terapéuticas planteadas. Consiste en la combinación estándar de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E) y Pirazinamida (Z), pautadas por al menos 6 meses junto a las medidas generales a considerar.(32)

Tabla 2 Recomendaciones de dosis para el tratamiento de primera línea de Tuberculosis

Medicamentos	Dosis en mg/kg de peso día	Dosis máxima en mg/d
Isoniacida	5	300
Rifampicina	10	600
Pirazinamida	25	2000
Etambutol	15	1200

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. MSP. 2018.

La tableta disponible en la actualidad es entregada a diario por el personal médico, como parte de la estrategia nacional del MSP contra la tuberculosis, en

caso de que el individuo que padezca la enfermedad no acuda al centro de entrega del medicamento, un personal médico debe acudir a entregarlo personalmente, con el afán de mantener un tratamiento diario. La dosis consiste en una tableta que contiene una dosis de 75mg de isoniazida, 150mg de rifampicina, 275mg de etambutol y 400mg de pirazinamida.(5)

El objetivo del tratamiento antituberculoso es curar al paciente, recuperar la calidad de vida o mejorarla sustancialmente, prevenir la muerte por TB activa o las secuelas extrapulmonares, prevenir la recaída y transmisión de la enfermedad, y prevenir la aparición de cepas multidrogaresistente. (4)

Debido a la alta tasa de resistencia Isoniazida, la elección de tratamiento hasta conocer las sensibilidades de la cepa, es la siguiente:

- **Fase de inicio:** HRZE (Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y etambutol) por un periodo de 2 meses con un total de 50 dosis.
- **Duración del cuarto fármaco:** se suspenderá el cuarto fármaco (etambutol), cuando se haya identificado la sensibilidad de la cepa, caso contrario, seguir la pauta 2 meses.
- **Fase de mantenimiento:** HR por un periodo de 4 meses con un total de 100 dosis en caso de tuberculosis pulmonar causada por una cepa sensible y que curse con buena evolución. (32)

En las dos fases los fármacos serán administrados diariamente (en casos ambulatorios 5 días por semana y en casos de PPL y pacientes hospitalizados 7 días a la semana.

La combinación de 2HREZ + 4HREZ corresponde a los 2 meses de fase invasiva en combinación con los 4 meses de fase de continuación de los 4 medicamentos estándar. Es el tratamiento con mayor tasa de éxito, teóricamente con un 95% de eficacia si se cumple la dosis diaria y las medidas generales. En los

últimos años se observan mayores tasas de resistencia a R y H, determinadas por crecimiento de frotis positivo al final del segundo mes de tratamiento.(4)

2.2.8 RESISTENCIA A MEDICAMENTOS

La resistencia de M. tuberculosis, Multidrogoresistentes MDR y extensamente XDR representa un gran problema de salud a nivel mundial. Principalmente es debida a mutaciones espontaneas en genes blanco, además se incluye otro tipo de mecanismos como: baja permeabilidad de la pared celular, bombas de flujo y modificación y degradación enzimática. La resistencia a los anti fímicos también esta influenciada por otros factores modificables como, adherencia al tratamiento, seguimiento terapéutico, dosis subóptimas y dificultad de acceso al tratamiento.(33)

La resistencia a los medicamentos en la tuberculosis ocurre por medio de dos mecanismos: la resistencia a los medicamentos primaria o transmisible, que ocurre cuando una cepa resistente a los medicamentos se propaga a un nuevo huésped y la resistencia secundaria o adquirida a los medicamentos, que se desarrolla a través de la adquisición de mutaciones resistentes a los medicamentos. (34)

Mecanismos de resistencia:

- **Permeabilidad reducida de la pared celular micobacteriana:** Se cree que la pared celular compleja de Mycobacterium tuberculosis, que le confiere sus propiedades hidrofóbicas con una permeabilidad celular limitada a una gran cantidad de compuestos antibacterianos, es la causa de la resistencia innata del organismo. Esta pared celular está formada por numerosos lípidos, proteínas y polisacáridos. (35)

- **Modificación y degradación enzimática de medicamentos:** La producción de enzimas puede ser el mecanismo por el cual las bacterias responden a los antibióticos, ya que emplean varias estrategias para superar las propiedades tóxicas de los antibióticos. En el caso de M. tuberculosis, la

modificación enzimática del fármaco se produce por metilación del ARNr.
(35)

- **Bombas de eflujo como mecanismo de resistencia a medicamentos anti-TB:** Las bombas de flujo son transportadores activos porque necesitan una fuente de energía para funcionar y se encuentran en las membranas citoplasmáticas de todos los tipos de células. Es más probable que su función fisiológica en los sistemas de drenaje bacteriano proteja a las células de moléculas dañinas, como los antibióticos clínicamente relevantes, al transportarlas al entorno extracelular después de que ingresan a la célula bacteriana. (35)

Diferentes estudios realizados en varios momentos alrededor del mundo han reportado diferentes factores de riesgo para la TB-MDR. El suministro inadecuado de medicamentos, el uso inadecuado del régimen de tratamiento, el incumplimiento, los procedimientos deficientes de control de infecciones, el almacenamiento insuficiente de medicamentos, la dosificación incorrecta, mayor carga de bacilo en la muestra de esputo, presencia de cavitaciones, enfermedad pulmonar bilateral, la supervisión inadecuada por parte de profesionales de la salud especializados y el contacto cercano con pacientes con TB-MDR son factores que contribuyen al desarrollo de TB-MDR. Así mismo, la interrupción del tratamiento puede inhibir parcialmente el crecimiento bacteriano, promoviendo la aparición y propagación de casos de TB-MDR. (34)

En todo el mundo, aproximadamente el 3,4 % y el 20 % de los pacientes con TB recientemente tratados con medicamentos antituberculosos fueron previamente identificados como TB MDR. Otro estudio encontró que los pacientes que tomaban medicamentos antifímicos tenían 14 veces más probabilidades de desarrollar TB MDR. (36)

La TB-MDR afecta principalmente a personas sin educación, de nivel socioeconómico bajo y en edad reproductiva. Entre los grupos más

afectados por la TB-MD se encuentran los coinfectados por el VIH y los encarcelados, con una tasa de incidencia del 5,6%. (37)

En el estudio "*Factores asociados con la TB multirresistente entre pacientes con TB en centros de tratamiento seleccionados en la región de Amhara: un estudio de casos y controles*" publicado en 2021 por Getahun Yeshiwas Ambaye et al., los resultados del análisis mostraron que las edades que entre 26 y 45 años, el tratamiento previo de tuberculosis, tenían catorce veces más probabilidades de desarrollar TB-MDR en comparación con los que no habían recibido tratamiento previo y los que no habían recibido tratamiento para la TB. Los pacientes infectados por el VIH tenían 4,4 veces más probabilidades de desarrollar TB-MDR que los pacientes con TB sin VIH. por lo tanto, se asociaron significativamente con MDR-TB en los casos en comparación con los controles. (12)

En niños pequeños, no se suelen tener la capacidad para expectorar y obtener una buena muestra biológica, aún si se obtuviese es insuficiente para la confirmación bacteriológica; por lo tanto, el diagnóstico a menudo se hace en base al criterio clínico, especialmente si hay antecedentes de exposición a un paciente con tuberculosis resistente. Por lo tanto, el tratamiento a menudo se inicia empíricamente, lo que retrasa el tratamiento adecuado. Este tratamiento empírico a menudo conduce a prescripciones con efectos secundarios no deseables y tratamientos ineficaces que puede provocar resistencia. (36)

Los estudios actualizados de biología molecular y la secuenciación del genoma del M. tuberculosis, ha hecho posible comprender los mecanismos de resistencias de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad. De esta manera será posible identificar nuevos objetivos terapéuticos y mejorar los esquemas de tratamiento actuales. (33)

2.2.9 PATRONES DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Debido al uso constante de drogas antituberculosas por varias décadas, es común que varios países reporten diferentes tipos de cepas resistentes al tratamiento antibiótico.

Tabla 3 Terminología utilizada sobre la TB resistente en:

TB monorresistente	Cepa de tuberculosis resistente a solo un fármaco de primera línea
TB polirresistente	Cepa de tuberculosis resistente a más de un fármaco que no incluya la agrupación de H y R
TB multidrogorresistente (TB-MDR)	Cepa de tuberculosis resistenten a H y R
TB extensamente resistente (TB-XDR)	TB-MDR, resistente a fluoroquinolonas y fármacos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina)
TB resistente a rifampicina (RR)	Cepa con resistencia a rifampicina.

Fuente: Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. Anales de pediatría. 2018 Enero; 88

La tuberculosis MDR es el tipo más común de farmacorresistencia de los antifímicos, y es la ausencia de respuesta a la isoniazida (H) y rifampicina (R), siendo estas dos las drogas antifímicas de mayor eficacia. Mientras que la tuberculosis superresistente (XDR) es la forma más grave y difícil de tratar, con resistencia incluso a los tratamientos secundarios, dejando a los pacientes sin opciones de tratamiento antibiótico. (4)

Grupos de fármacos recomendados por la OMS para el tratamiento de TB RR y TB-MDR:

Tabla 4 Fármacos recomendados para TB RR y TB MDR

Grupo	Fármaco	Dosis
Grupo A: fluoroquinolonas	Levofloxacino	10-15 mg/kg/d
	Moxifloxacino	7,5-10 mg/kg/d
	Gatifoxacino	400 mg/d
Grupo B: inyectables de 2da línea	Amikacina	10-30 mg/kg/d
	Capreomicina	10-30 mg/kg/d
	Estreptomicina	20-40 mg/kg/d
	Kanamicina	10-30 mg/kg/d
Grupos C: otros fármacos relevantes de 2da línea	Etionamida/protionamida	15-20 mg/kg/d
	cicloserina/terizidona	10-20 mg/kg/d
	Linezolid	10 mg/kg/ c/8-12h
	Clofazimina	1 mg/kg/d
Grupo D: fármacos adicionales	D1: pirazinamida	30-40 mg/kg/d
	Etambutol	15-25 mg/kg/d
	Isoniazida en altas dosis	15-20 mg/kg/d
	D2: Bedaquilina	400 mg/d
	Delamanid	50-100mg cada 12h
	D3: Ac. P-amnosalicílico	200-300mg/kg/día
	Imipenem-cilastatina	
	Meropenem	20-40mg/kg cada 8h
	Amox. Clavulanico	40mg/kg cada 12h
	Tioacetazona	2.5mg/kg/día

Fuente: Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. Anales de pediatría. 2018

Enero; 88

2.2.10 TUBERCULOSIS MONORRESISTENTE A FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Tratamiento de enfermedad resistente a isoniacida

Se aplicará el régimen de (Rifampicina, Isoniazida y Etambutol o RZE más fluoroquinolonas por 6-9 meses o solo RZ más fluoroquinolonas por 9-12 meses manteniendo el mismo régimen de fármacos en fase de inicio y mantenimiento.(32)

Tratamiento de enfermedad resistente a rifampicina

Se administrará el mismo esquema terapéutico de TB-MDR, hasta la confirmación de resistencia a H.(32)

2.2.11 TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE (TB-MDR)

En el Ecuador se adopta las pautas propuestas por la OMS (2016) para la administración del régimen cortado que tiene un periodo de duración de 9-12 meses.(5)

Tabla 5 Tratamiento para casos resistentes de TB

Fase de tratamiento	Fármaco	Duración
Fase intensiva	Kanamicina (Kn)	4 meses/diario
	Moxifloxacina (Mfx) altas dosis	
	Etionamida (Eto9)	
	Isoniacida (H) altas dosis	
	Clofazimina (Cfz)	
	Pirazinamida (Z)	
	Etambutol €	
Fase de continuación	Moxifloxacina (Mfx)	5 meses/diario
	Clofazimina (Cfz)	
	Etambutol €	
	Pirazinamida (Z)	

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. MSP. 2018.

En los casos en que la Baciloscopia arroje resultados positivos al final del 4 mes de la fase intensiva, esta se alargara hasta los 6 meses, si al final de este sigue positiva, se considera fracaso del régimen terapéutico y se establecer un nuevo esquema constituido por medicamentos de segunda línea.(5)

No se aplica este esquema en pacientes que presentan anteriormente resistencia a Fluoroquinolonas o algún medicamento de segunda línea por vía parenteral (Linezolid), así como no se indica en mujeres embarazadas y personas con tuberculosis extrapulmonar.(4)

2.2.12 TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE RESISTENTE (TB-XDR)

Finalmente, el tratamiento de una XDR o MDR con alta sospecha de XDR, deben administrarse combinaciones de medicamentos según la respuesta al antibiograma, con un tratamiento que dura hasta más de 18 meses con una dosis diaria.(5)

Tabla 6 Esquema de tratamiento para TB-XDR

Fármaco	Duración
Meropenem (Mpm)	6 meses
AmoC.Clavulanico	
Capreomicina (Cm)	
Clofazimina (Cfz)	
Linezolid (Lzd)	
Isoniacida (H) altas dosis	12 meses
Moxifloxacina (Mfx)	
Clofazimina (Cfz)	
Linezolid (Lzd)	

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. MSP. 2018.

Tabla 7 Esquema de tratamiento para TB-XDR

Fármaco	Duración
Linezolid (Lzd)	6 meses
Bedaquilina (Bdq)	
Clofazimina (Cfz)	
Meropenem (Mpm)	
Delamanid	12 meses
Amikacina	
Levofloxacino (Lfx)	
Isoniacida (H) altas dosis	

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Msp. 2018.

2.3 MARCO CONCEPTUAL

Tuberculosis pulmonar: es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* y que se transmite por vía respiratoria, por lo general afecta los pulmones y provoca tos por más de dos semanas, fiebre alta, pérdida de peso y dolor en el pecho. (38)

Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC): corresponde a un grupo de micobacterias que agrupa miembros de especies relacionadas que causan tuberculosis en humanos y animales. Conformado por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*. (39)

***Mycobacterium tuberculosis*:** es una bacteria aerobia estricta intracelular, principal agente causal de tuberculosis humana, que provoca una alta mortalidad y morbilidad en todo el mundo. (39)

Farmacorresistencia: es la disminución o reducción de la efectividad de un fármaco específico creado para tratar una enfermedad o aminorar los síntomas de la misma. (40)

Factores de riesgo: es la cualidad o característica que una persona o grupo de personas poseen y que está asociada con un incremento de la probabilidad de sufrir, desarrollar o ser susceptible a tener una enfermedad. (21)

Contacto y exposición: hace referencia al haber estado expuesto de forma cercana o íntima a una persona con enfermedad tuberculosa o a un bacilífero activo.

Adherencia terapéutica: la OMS la define como “el grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”. (21)

TB monorresistente: tuberculosis causada por cepa resistente a un solo fármaco de primera línea sea este rifampicina, pirazinamida, isoniazida y etambutol. (41)

TB polirresistente: tuberculosis causada por cepa resistente a más de un fármaco, que no sea la agrupación entre isoniazida y rifampicina. (41)

TB multidrogorresistente: tuberculosis resistente al menos isoniazida y rifampicina. (41)

TB pre-XDR: tuberculosis multidrogorresistente (MDR) con resistencia adicional a fluoroquinolonas o fármacos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), pero no a ambos. (41)

TB XDR (extensamente resistente): TB multidrogorresistente a fluoroquinolonas y a fármacos inyectables de segunda línea. (41)

TB resistente a rifampicina: cepa con cualquier tipo de resistencia a rifampicina. (41)

2.4 MARCO LEGAL

CONSTITUCIÓN DE LA REPUBLICA DEL ECUADOR 2008

TÍTULO II DERECHOS

Capítulo segundo-Derechos del buen vivir

Sección séptima-Salud

Art. 32.- “La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.” (42)

Capítulo tercero: Derechos de las personas y grupos de atención prioritaria

Sección quinta-Niñas, niños y adolescentes

Art. 44.- *“El Estado, la sociedad y la familia promoverán de forma prioritaria el desarrollo integral de las niñas, niños y adolescentes, y asegurarán el ejercicio pleno de sus derechos; se atenderá al principio de su interés superior y sus derechos prevalecerán sobre los de las demás personas. Las niñas, niños y adolescentes tendrán derecho a su desarrollo integral, entendido como proceso de crecimiento, maduración y despliegue de su intelecto y de sus capacidades, potencialidades y aspiraciones, en un entorno familiar, escolar, social y comunitario de afectividad y seguridad. Este entorno permitirá la satisfacción de sus necesidades sociales, afectivo-emocionales y culturales, con el apoyo de políticas intersectoriales nacionales y locales.”* (42)

LEY ORGANICA DE SALUD

CAPITULO III - Derechos y deberes de las personas y del Estado en relación con la salud

Art. 7.- *“Toda persona, sin discriminación por motivo alguno, tiene en relación a la salud, los siguientes derechos: a) Acceso universal, equitativo, permanente, oportuno y de calidad a todas las acciones y servicios de salud; b) Acceso gratuito a los programas y acciones de salud pública, dando atención preferente en los servicios de salud públicos y privados, a los grupos vulnerables determinados en la Constitución Política de la República; c) Vivir en un ambiente sano, ecológicamente equilibrado y libre de contaminación; d) Respeto a su dignidad, autonomía, privacidad e intimidad; a su cultura, sus prácticas y usos culturales; así como a sus derechos sexuales y reproductivos; e) Ser oportunamente informada sobre las alternativas de tratamiento, productos y servicios en los procesos relacionados con su salud, así como en usos, efectos, costos y calidad; a recibir consejería y asesoría de personal capacitado antes y*

después de los procedimientos establecidos en los protocolos médicos. Los integrantes de los pueblos indígenas, de ser el caso, serán informados en su lengua materna; f) Tener una historia clínica única redactada en términos precisos, comprensibles y completos; así como la confidencialidad respecto de la información en ella contenida y a que se le entregue su epicrisis.” (43)

CODIGO DE LA NIÑEZ Y ADOLESCENCIA

TITULO III - DERECHOS, GARANTIAS Y DEBERES

Capítulo II - Derechos de supervivencia

Art. 20.- *“Derecho a la vida. - Los niños, niñas y adolescentes tienen derecho a la vida desde su concepción. Es obligación del Estado, la sociedad y la familia asegurar por todos los medios a su alcance, su supervivencia y desarrollo.” (44)*

2.5 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

Variable Independiente

- Tuberculosis pulmonar

Variable dependiente

- Patrones de resistencia a fármacos de primera línea

1.8 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADORES	ESCALA VALORATIVA	TIPO DE VARIABLE	FUENTE
INDEPENDIENTE						
Tuberculosis Infantil	Es una enfermedad infecciosa causada por Mycobacterium tuberculosis que afecta principalmente al tejido pulmonar.	Características epidemiológicas	Comorbilidades	VIH	Cualitativa	Historia clínica
				Diabetes		
				Cáncer		
				Síndrome de Abstinencia		
			Contacto/Exposición	COMBE Positivo	Cualitativa	
				COMBE Negativo		
Edad	En años cumplidos (0-4; 5-9; 10-15)	Cuantitativa				
Género	Masculino	Cualitativa				
	Femenino					
DEPENDIENTE						
Patrones de resistencia a fármacos de primera línea	Resistencia a uno o más fármacos antimicrobianos de primera línea sean estos por vía oral o endovenosa	Tipos de resistencia	Monorresistencia	Sensible/Resistente	Cualitativa	Historia clínica
			Polirresistencia	Sensible/Resistente	Cualitativa	
			TB multirresistente (TB-MDR)	Sensible/Resistente	Cualitativa	
			TB extremadamente resistente (TB-XDR)	Sensible/Resistente	Cualitativa	
			Resistencia a rifampicina (RR)	Sensible/Resistente	Cualitativa	
			Resistencia a H	Sensible/Resistente	Cualitativa	

CAPITULO III

MARCO METOLÓGICO

El trabajo de investigación “Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017 – 2022”, tiene la siguiente estructura metodológica:

3.1 ENFOQUE

El estudio de investigación tiene un enfoque cuantitativo, debido a que se pretende convertir datos cualitativos como características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas y terapéuticas en datos numéricos o cuantitativos, capaces de ser analizados por sistemas estadísticos. Además, se estableció una asociación entre factores sociodemográficos y clínico-epidemiológicos con el desarrollo de la resistencia a los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de Tuberculosis en niños, de esta manera se procura que los resultados arrojados en esta investigación sean fiel reflejo de lo que sucede en la población pediátrica.

3.2 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación tiene un diseño no experimental, porque no se interviene en los sujetos de estudio y no se realiza manipulación de las variables establecidas en el estudio. El diseño de la investigación es de corte transversal, ya que se realiza una observación unilateral de los datos de cada paciente estudiado con la finalidad de determinar los patrones de resistencia al tratamiento en los pacientes pediátricos con tuberculosis, además no se realizará seguimiento posterior al término de la investigación. Según el tiempo de ocurrencia es retrospectivo porque lo que se analizó son eventos ocurridos en el pasado que están plasmados en el historial clínico de cada paciente.

3.3 NIVELES DE INVESTIGACIÓN

Nivel descriptivo-correlacional, ya que se basa en determinar los patrones de resistencia que existen con respecto al tratamiento de TB en pacientes pediátricos; de igual manera se establece una relación entre factores que podrían intervenir en el desarrollo de la resistencia a los antifímicos.

3.4 METODOLOGIA

Método empírico: observación de los diferentes patrones de resistencia encontrados en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tuberculosis. El método teórico basado en el análisis de los factores sociodemográficos y clínicos epidemiológicos que intervienen en el desarrollo de la resistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento de TB.

3.5 PERIODO Y LUGAR DONDE SE DESARROLLA LA INVESTIGACIÓN CARACTERIZACIÓN DE LA ZOÑA DE TRABAJO

El presente trabajo de investigación se realizó en el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”, ubicado en R485+PC3, Julián coronel 905, parroquia Tarqui de la ciudad de Guayaquil, el cual pertenece a la zona 8 de la provincia del Guayas. Es un laboratorio de vigilancia y referencia nacional que provee servicios especializados en salud pública, asu ves genera, transfiere y difunde conocimientos científicos y tecnológicos en salud mediante la ejecución de investigaciones, desarrollo e innovación tecnológica, con el objetivo de obtener evidencia que contribuyan al fortalecimiento de políticas públicas en salud.

ASIS (Análisis situacional de la unidad de salud)

- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez
- **Ubicación:**
 - Guayaquil: Av. Julián Coronel 905 entre Esmeraldas y José

Mascote

- Cuenca: Av. Huaynacapac 2162.
- Quito: Iquique y Yaguachi Barrio “El Dorado”
- Tena/Napo: Eloy Alfaro 625 y Av. 15 de noviembre
- **Estructura:** laboratorio de vigilancia y referencia nacional de investigación científica.
- **Organización:** Ministerio de Salud pública del Ecuador
- **Especialidades:** Investigación en Salud Pública
- **Contacto:** (04) 228-2281
- **Página web:** <http://www.investigacionsalud.gob.ec/>

El instituto nacional de investigación en Salud Pública brinda los siguientes tramites y servicios:

- Análisis toxicológico de alcoholes a pacientes hospitalizados de instituciones privadas.
- Análisis toxicológico de alcoholes con orden de análisis particular.
- Análisis toxicológico de drogas a pacientes con orden de análisis particular.
- Análisis toxicológico de drogas a pacientes hospitalizados de instituciones privadas.
- Análisis toxicológico de hidrocarburos a pacientes hospitalizados de instituciones privadas.
- Análisis toxicológico de metales pesados (plomo) a pacientes hospitalizados de instituciones privadas.
- Análisis Toxicológico de metales pesados (plomo) con orden de análisis particular
- Análisis toxicológico de plaguicidas a pacientes con orden de análisis particular.
- Análisis toxicológico de plaguicidas a pacientes hospitalizados de instituciones privadas.
- Análisis toxicológico de sustancias tóxicas (carboxihemoglobina) a pacientes hospitalizados de instituciones privadas.

- Atención a solicitudes de acceso a la información pública que genera el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública INSPI - Dr. Leopoldo Izquieta Pérez
- Venta de Biomodelos Conejos de raza neozelandés
- Venta de Biomodelos ratones.
- Venta de Fluidos Sanguíneos de origen animal.(45)

3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

Universo Conformado por todos los pacientes diagnosticados con TB pulmonar y con patrones de resistencia a los fármacos antifimicos, datos obtenidos del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez.

Población

Niños entre 0 a 15 años de edad diagnosticados de TB pulmonar y con patrones de resistencia a fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de TB.

Muestra

No aleatorizada, por conveniencia, está conformada por 400 pacientes entre 0 a 15 años de edad diagnosticados de Tb pulmonar, datos que se encuentran registrados en el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, durante los años 2017 a 2022, que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos que se encuentran registrados en el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, durante los años 2017 a 2022.
- Pacientes entre 0 y 15 años
- Pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 15 años

3.6 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se elaboró un instrumento para la recolección y registro de los datos de cada paciente, obtenida de las historias clínicas de los sujetos de estudio proporcionados por el departamento estadístico del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, con la finalidad de crear una matriz de datos en Excel para facilitar el análisis estadístico.

3.7 ASPECTOS ETICOS

La presente investigación aprobada por la Universidad Católica Santiago de Guayaquil se realizó en base a los 3 principios éticos fundamentales de la Declaración de Helsinki: Confidencialidad, vulnerabilidad y beneficencia. Es así que la información obtenida para el desarrollo de la investigación es veraz, transparente y no tergiversada, extraída de las historias clínicas de los pacientes; garantizando la total confidencialidad y privacidad de la información personal y los resultados arrojadas de la investigación, tratándose en especial de menores de edad; la finalidad de la investigación es fortalecer los conocimientos del problema de salud y los factores que intervienen en el desarrollo de la resistencia a los antifímicos, y de esta manera beneficiar tanto a los pacientes como a la población en general.

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez elaborada la matriz de recolección de datos, se realizó el análisis estadístico descriptivo, obteniendo así: medidas de tendencia central, frecuencias, porcentajes y tablas cruzadas. Además, se realizó la comprobación de la hipótesis mediante la prueba de Chi cuadrado, a través del programa SPSS versión 22

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

Tabla 8 Medidas de tendencia central de los pacientes pediátricos con diagnóstico de TB pulmonar

	<i>N</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. estándar</i>
Edad	400	1	15	5,78	3,567
N válido (por lista)	400				

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI

Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: Se observa que, de la muestra de estudio analizada, la media de edad fue 5 años, con una edad mínima de 1 año y máxima de 15.

Tabla 9 Características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con tuberculosis pulmonar.

		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>
UBICACIÓN GEOGRAFICA	AZUAY	27	6,8	6,8
	BOLIVAR	1	0,3	0,3
	CAÑAR	7	1,8	1,8
	CHIMBORAZO	12	3,0	3,0
	COTOPAXI	6	1,5	1,5
	EL ORO	60	15,0	15,0
	ESMERALDAS	3	0,8	0,8
	GUAYAS	141	35,3	35,3
	LOJA	12	3,0	3,0
	LOS RIOS	51	12,8	12,8
	MANABI	21	5,3	5,3
	MORONA SANTIAGO	3	0,8	0,8
	NAPO	1	0,3	0,3
	PICHINCHA	37	9,3	9,3
	SANTA ELENA	1	0,3	0,3
	SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	3	0,8	0,8
	SUCUMBÌOS	6	1,5	1,5
	TUNGURAHUA	8	2,0	2,0
GRUPO ETARIO	<5 años	124	31,0	31,0
	5 a 10 años	219	54,8	54,8
	> 10 años	57	14,3	14,3
SEXO	FEMENINO	119	29,8	29,8
	MASCULINO	281	70,3	70,3
Total		400	100,0	100,0

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI

Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: De acuerdo a las características epidemiológicas de los pacientes sujetos de estudio, se muestra una prevalencia del sexo masculino, la mayor cantidad de casos se observa entre el grupo etario de 5 a 10 años y que a su vez proceden de la provincia del Guayas.

Tabla 10 Resistencia al tratamiento antifímico en pacientes pediátricos diagnosticado de Tuberculosis.

		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porc</i>
RESISTENCIA AL TRATAMIENTO	SI			

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI
Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: se observó que los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tuberculosis presentaron resistencia al tratamiento en 16% los casos, es decir que menos de la mitad mostraban resistencia a alguno de los 4 fármacos de primera línea

Tabla 11 Resistencia y sensibilidad del grupo de fármacos utilizadas en el tratamiento de primera línea en Tuberculosis.

		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcenta</i>
ISONIAZIDA	R	57	14,3	
	S	343		
RIFAMPICINA	R	3		
	S			
ETAMBUTOL				
PIRAZIN				

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI
Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: De los 4 fármacos utilizados en el tratamiento de primera línea de tuberculosis; el fármaco que mostro mayor número de resistencia fue la Isoniazida con un 14,3%, seguido de la Rifampicina en un 7,5% de los casos. En gran parte de la muestra los 4 fármacos manifestaron una sensibilidad superior al 50%.

Tabla 12 Patrones de resistencia a los medicamentos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI
Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: En relación a los patrones de resistencia, se presentó mayor monorresistencia a fármacos como la isoniazida con un 8,5% que se traduce a 34 casos y a la rifampicina con 1,8 % igual a 7 casos; seguido de multidrogorresistencia (MDR) en un 5,8% de los casos. En la presente muestra de estudio no se observó patrones de polirresistencia y resistencia extendida (XDR).

Tabla 13 Clasificación de los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos según el grupo etario

		MONORRESISTENTE			POLIRRESISTENTE	MDR		XDR	Total
		NO	SI_ISONI	SI_RFM	NO	NO	SI	NO	
GRUPO ETARIO	<5	116	7	1	124	111	13	124	124
	> 10	52	5	0	57	55	2	57	57
	5 a 10	191	22	6	219	211	8	219	219
Total		400							

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI
Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: Dentro del patrón de monorresistencia, el rango de edad que mostro mayor resistencia a fármacos antifímicos fue de 5 a 10 años, de los cuales 22 tuvieron resistencia a isoniazida y 6 a rifampicina. Con respecto a la multidrogorresistencia, se evidencio el mayor número de casos de MDR se encontró en menores de 5 años.

Tabla 14 Clasificación de los patrones de resistencia a fármacos antituberculosos según la ubicación geográfica.

		MONORRESISTENTE			POLIRRESISTENTE	MDR		XDR
		NO	SI_ISONI	SI_RFM	NO	NO	SI	NO
UBICACIÓN GEOGRAFICA	AZUAY	24	3	0	27	25	2	27
	BOLIVAR	1	0	0	1	1	0	1
	CAÑAR	6	1	0	7	6	1	7
	CHIMBORAZO	12	0	0	12	12	0	12
	COTOPAXI	6	0	0	6	6	0	6
	EL ORO	54	4	2	60	60	0	60
	ESMERALDAS	2	1	0	3	2	1	3
	GUAYAS	124	16	1	141	133	8	141
	LOJA	11	0	1	12	11	1	12
	LOS RIOS	45	5	1	51	47	4	51
	MANABI	18	2	1	21	20	1	21
	MORONA SANTIAGO	3	0	0	3	3	0	3
	NAPO	1	0	0	1	1	0	1
	PICHINCHA	35	1	1	37	34	3	37
	SANTA ELENA	1	0	0	1	1	0	1
	SANTO DOMINGO DE LOS	3	0	0	3	3	0	3
SUCUMBIOS	6	0	0	6	5	1	6	
TUNGURAHUA	7	1	0	8	7	1	8	
Total		400						

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI

Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: El mayor número de casos de monorresistencia y MDR se encontró en la provincia del Guayas, 16 casos de resistencia a isoniazida y 8 casos de MDR; seguido de 2 casos de resistencia a la rifampicina en la provincia de El oro.

Tabla 15 Factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos que influyen en la aparición de la resistencia a los fármacos en la muestra de estudio

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI
Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: Dentro de los factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos se evidenció que la mayor cantidad de casos en los que se observó resistencia al tratamiento fueron en los pacientes de sexo masculino, seguido del grupo etario de 5 a 10 años. El número de casos de pacientes con coinfección VIH, adherencia al tratamiento y contacto y exposición a TB-R, fue inferior con respecto al desarrollo de resistencia en comparación con aquellos que no cumplían dichos factores y aun así tuvieron resistencia al tratamiento.

Tabla 16 Factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos VS resistencia al tratamiento en pacientes con diagnóstico de TB

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,306 ^a	1	0,069		
Corrección de continuidad ^b	2,615	1	0,106		
Razón de verosimilitud	2,992	1	0,084		
Prueba exacta de Fisher				0,073	0,058
N de casos válidos	400				

Fuente: Base de datos del departamento estadístico del INSPI
Elaborado por: M. Olvera, D. Zapata

Análisis: La prueba de chi cuadrado arrojó un P valor mayor a 0,05 por lo que

se acepta la hipótesis nula, no existiendo asociación estadísticamente significativa y dentro de la muestra de estudio analizada los factores sociodemográficos y clínico-epidemiológico no influyeron en el desarrollo de la resistencia a fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de tuberculosis.

4.2 DISCUSIÓN

Al término del presente trabajo de investigación *“Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017 – 2022”*, los resultados arrojaron que el patrón de resistencia que se presentó con mayor frecuencia fue TB monorresistente con un total de 10,3 % de los casos, divididos para resistencia a isoniazida (8,5%) y rifampicina (1,8%); coincide con los resultados del estudio publicado por Canción de Wan Mei et al., en China, en donde identificaron que el patrón TB monorresistente fue el que más se presentó en los pacientes pediátricos con tuberculosis, en un 6,07% de los casos. A diferencia del estudio de Dagne B et al., en donde los hallazgos mostraron una distribución mayor en el grupo de TB MDR con un 61,8%.

En general la resistencia mostraba a cualquier tipo de fármaco utilizado en el tratamiento de tuberculosis en pacientes pediátricos fue de 16%, es decir que cerca de una cuarta parte mostro algún tipo de resistencia, que concuerda con los resultados mostrados en el estudio Nader Salaria et al., publicado en Irán, que arrojó una prevalencia global de tuberculosis resistente a varios fármacos de 11,6%.

Al realizar el análisis de la resistencia y sensibilidad de cada fármaco antituberculoso, el que mostro mayor resistencia individualmente fue la isoniazida con un 14,3 %, hallazgos que concuerdan con el estudio de Dagne B et al., en donde se evidencio mayor resistencia a la isoniazida con un 68%.

Dentro de las características epidemiológicas más de la mitad de los pacientes pediátricos con tuberculosis eran de sexo masculino (70,3%), con una media de edad de 5 años y que pertenecían al grupo etario entre 5 a 10 años (54,8%). A diferencia del estudio de Sarah E. Smith en donde se observó que la mayoría de

casos se presentaron en el sexo femenino (62%), sin embargo, coincide la media de edad que en ambos estudios fue 5 años.

Las características sociodemográficas y clínico epidemiológicos que se tomaron en cuenta en el presente estudio fueron el sexo, el grupo etario, la coinfección con VIH, adherencia terapéutica y el contacto y exposición con TB resistente. El factor que arrojó mayores casos de resistencia a fármacos fue aquellos niños que pertenecían al sexo masculino con 46 casos, seguido de grupo etario entre 5 a 10 años con 36 casos; el número de casos que se asociaron a las características clínico epidemiológicas fue inferior a diferencia de los que no tenían los factores de riesgo asociados y si desarrollaron farmacorresistencia. Hallazgos que coinciden con el estudio de Getahun Yeshiwas Ambaye et al., y Samantha Flore-Triviño et al., que mostro que factores como edad, sexo, comorbilidades (coinfección VIH) y contacto y exposición no predecían el desarrollo de tuberculosis multidrogorresistente con un valor $>0,05$, es decir no existe asociación estadísticamente significativa entre dichos factores de riesgo y el desarrollo de farmacorresistencia. De igual manera en el estudio de Samantha Flores-Treviño los resultados demostraron que las características clínicas y radiológicas son factores asociados a alta frecuencia de presentar TB resistente a fármacos con un índice de confianza de 95%.

CAPITULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- Solo una cuarta parte de pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis presentó resistencia al tratamiento antifímico.
- Individualmente el fármaco antituberculoso de primera línea que presento mayor resistencia fue la isoniacida con más de la mitad de los casos.
- El patrón de resistencia que más se presentó a los fármacos de primera línea en tuberculosis pulmonar fue monorresistente, predominando la isoniacida.
- Dentro de los patrones de resistencia, la monorresistencia se presentó con mayor frecuencia en pacientes entre 5 a 10 años de edad.
- Dentro de los factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos se encontró que en el sexo masculino tuvo mayor presencia de farmacorresistencia, sin embargo, fue menor la cantidad de casos que mostraron resistencia y están asociados a los demás factores.
- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los factores sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos con el desarrollo o la presencia de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea

5.2 RECOMENDACIONES

- Debido a la alta morbimortalidad de la tuberculosis y frecuencia de resistencia a fármacos antituberculosos es necesario fortalecer el tratamiento de observación directa en pacientes pediátricos más aún si tienen factores de riesgo que se asocien a mayor probabilidad de desarrollar resistencia.
- Impulsar el desarrollo de nuevos esquemas y regímenes terapéuticos en los pacientes pediátricos, contra cepas resistentes a los medicamentos que actualmente se utilizan.
- Por la alta prevalencia mundial de tuberculosis resistente, las autoridades de salud pública deben considerar implementar estrategias de prevención para controlar y manejar la enfermedad a través de campañas de capacitación al personal médico y a la comunidad y de esa manera prevenir la propagación y mortalidad posteriores.
- Incentivar a la realización de estudios enfocadas en las causas y factores de riesgo que se asocian al desarrollo de resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea.

BIBLIOGRAFIA

1. OPS. Organización Panamericana de Salud. Tuberculosis en las Americas 2018. Organización Panamericana de Salud. 2018; 18.
2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Boletín Anual Tuberculosis 2018. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2018;
3. Ortiz Riera CM, Aspiazu Himostroza K, Pacheco Cárdenas KE. Mycobacterium tuberculosis en muestras de pacientes pulmonares y extrapulmonares del Hospital Vicente Corral Moscoso. Revista Vive. 2022; 5(14).
4. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil: resumen ejecutivo. Vol. 114, Archivos argentinos de pediatría. 2016.
5. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Msp. 2018.
6. Méndez Echevarría A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, Rojo Conejo P, Ballesteros Díez Y, Rubio Gribble B, et al. Tuberculosis mutirresistente en la edad pediátrica. An Pediatr (Engl Ed). 2007; 67(3).
7. Dagne B, Desta K, Fekade R, Amare M, Tadesse M, Diriba G, et al. The Epidemiology of first and second-line drug-resistance Mycobacterium tuberculosis complex common species: Evidence from selected TB treatment initiating centers in Ethiopia. PLoS One. 2021; 16(1).
8. Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, Garza-González E, González-Díaz E, Esparza-Ahumada S, Escobedo-Sánchez R, et al. Clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in Mexico. PLoS One. 2019; 14(8).
9. Ismail NA, Omar SV, Moultrie H, Bhyat Z, Conradie F, Enwerem M, et al. Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical

outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(4).

10. Xi Y, Zhang W, Qiao RJ, Tang J. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis: A worldwide systematic review and meta-analysis. Vol. 17, *PLoS ONE*. 2022.
11. Salari N, Kanjoori AH, Hosseini-Far A, Hasheminezhad R, Mansouri K, Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 12, *Infectious Diseases of Poverty*. BioMed Central Ltd; 2023.
12. Ambaye GY, Tsegaye GW. Factors Associated with Multi-Drug Resistant Tuberculosis among TB Patients in Selected Treatment Centers of Amhara Region: A Case-Control Study. *Ethiop J Health Sci.* 2021; 31(1).
13. Song WM, Li YF, Liu YX, Liu Y, Yu CB, Liu JY, et al. Drug-Resistant Tuberculosis Among Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 9, *Frontiers in Public Health*. 2021.
14. Smith SE, Pratt R, Trieu L, Barry PM, Thai DT, Ahuja SD, et al. Epidemiology of Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2014. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de noviembre de 2017; 65 (9):1437-43.
15. Paneque Ramos E, Rojas Rodriguez LY, Pérez Loyola M. La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2018; 17(3).
16. La Tuberculosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1907; XLIX (4).
17. Ramos EP, Yanet L, Rodríguez R, Loyola MP, Ramos P, Rojas E, et al. histórico artículo de revisión La Tuberculosis a través de la

Historia: un enemigo de la humanidad Tuberculosis through history: an enemy of mankind. Habanera de Ciencias Médicas. 2018;

18. Cartes J. Breve historia de la tuberculosis. Revista médica de Costa Rica y Centroamerica. 2013; 70(605).
19. Migliori GB, Caminero Luna J, Kurhasani X, van den Boom M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. Vol. 51, Presse Medicale. 2022.
20. Nyarko RO, Prakash A, Kumar N, Saha P, Kumar R. Tuberculosis a globalized disease: Review. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development. 2021; 9(1).
21. World Health Organization (WHO). Operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. 2022.
22. Garzon-Chavez D, Garcia-Bereguian MA, Mora-Pinargote C, Granda-Pardo JC, Leon-Benitez M, Franco-Sotomayor G, et al. Population structure and genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Ecuador. Sci Rep. 2020; 10(1).
23. Christof C, Nußbaumer-Streit B, Gartlehner G. WHO Guidelines on Tuberculosis Infection Prevention and Control. Gesundheitswesen. 2020; 82(11).
24. Arango L M. Historia natural de la tuberculosis. fisiopatogenia de la infección y la enfermedad en el niño. Neumología Pediátrica. 2021; 10(4).
25. Salvador S, Salvador E. Guía clínica para la atención pediátrica de la tuberculosis y la coinfección TB-VIH [Internet]. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv>

26. Nava Paz O, Hassanhi M, Prieto L. Evaluación de la baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Kasmera*. 2005; 33(2).
27. Galarza M, Guio H, Reques J, Piscoya O, Rodriguez M. Diagnóstico molecular de tuberculosis multidrogorresistente en muestras de esputo mediante el análisis de curvas de melting. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2018; 35(3).
28. Yang Q, Han J, Shen J, Peng X, Zhou L, Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. Vol. 101, *Medicine (United States)*. 2022.
29. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022; 124.
30. 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*. 2019; 43.
31. Kliegaman, Bherman, Jenson S. Nelson Tratado de Pediatría. Tratado de Pediatría. 2008.
32. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018; 88(1).
33. Gómez Tangarife V, Gómez Restrepo AJ, Robledo Restrepo JA, Hernández Sarmiento JM. Resistencia a Medicamentos en *Mycobacterium tuberculosis*: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. *Revista de Salud Pública*. 2018; 20(4).
34. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, Mahomed S, Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A review on the molecular

- determinants of resistance and implications for personalized care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73(5).
35. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. Drug resistance in mycobacterium tuberculosis: Contribution of constituent and acquired mechanisms. Vol. 20, *Revista de Salud Pública*. Universidad Nacional de Colombia; 2018. p. 491-7.
 36. Chowdhury K, Ahmad R, Sinha S, Dutta S, Haque M. Multidrug-Resistant TB (MDR-TB) and Extensively Drug-Resistant TB (XDR-TB) Among Children: Where We Stand Now. *Cureus*. 2023;
 37. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, Toloba Y, Dabita DK, Diarra B, et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019; 81.
 38. Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. Vol. 95, *Tuberculosis*. 2015.
 39. Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, Chong PP, Hassan L, Ismail R, et al. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. Vol. 246, *Microbiological Research*. 2021.
 40. Sharma A, Machado E, Lima KVB, Suffys PN, Conceição EC. Tuberculosis drug resistance profiling based on machine learning: A literature review. Vol. 26, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022.
 41. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Tuberculosis treatment for children: An update. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018; 88(1).
 42. Legislativo D. Constitución de la República del Ecuador [Internet]. Vol. 449, *Registro Oficial*. 2008. Disponible en: www.lexis.com.ec

43. Ley Orgánica de Salud [Internet]. Disponible en: www.lexis.com.ec
44. Código de la niñez y Adolescencia [Internet]. Disponible en: www.lexis.com.ec
45. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública Dr. Leopoldo Izquieta Pérez. 2023.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Olvera Moreira Marco Antonio**, con C.C: # **0928758838** autor del trabajo de titulación: **Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022**, previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **18 de septiembre del 2023**



Firmado electrónicamente por:
**MARCO ANTONIO
OLVERA MOREIRA**

f. _____

Olvera Moreira Marco Antonio
C.C: **0928758838**

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Zapata García Diana Carolina**, con C.C: # **0961199650** autora del trabajo de titulación: **Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022**, previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **18 de septiembre del 2023**



Firmado electrónicamente por:
**DIANA CAROLINA
ZAPATA GARCIA**

f. _____
Nombre: **Zapata García Diana Carolina**
C.C: **0961199650**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Patrones de resistencia en pacientes con tuberculosis infantil a nivel nacional, en los años 2017–2022.		
AUTOR(ES)	Olvera Moreira, Marco Antonio; Zapata Garcia, Diana Carolina		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Vásquez Cedeño Diego Antonio, Franco Sotomayor, Greta Verónica		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Medicas		
CARRERA:	Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	18 de septiembre del 2023	No. DE PÁGINAS:	56
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina, Tuberculosis, Resistencia Bacteriana		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Tuberculosis, Farmacorresistencia, Factores de Riesgo, TB Resistente al Tratamiento		
RESUMEN:	<p>Introducción: La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecto-contagiosas de mayor relevancia epidemiológica en el Ecuador. Es causada por el patógeno bacteriano Mycobacterium tuberculosis, provocando una infección que afecta principalmente el tejido pulmonar. Se transmite principalmente por vía respiratoria a través de la inhalación de las micropartículas que contienen al bacilo y que están presentes en el aire al toser, hablar o estornudar. La presentación clínica de TB pulmonar en niños es inespecífica, siendo los más comunes la sudoración nocturna, febrículas, disnea, fatiga, pérdida de peso y pérdida de apetito. La certeza diagnóstica se obtiene aislando al bacilo a través de métodos microbiológicos y moleculares. El esquema actual para la tuberculosis sensible consiste en la combinación estándar de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E) y Pirazinamida (Z), pautadas por al menos 6 meses. Debido al uso constante de drogas antituberculosas por varias décadas, es común que varios países reporten diferentes tipos de cepas resistentes al tratamiento antibiótico. Entre los patrones de resistencia descritos por la OMS se encuentran: TB monorresistente, TB polirresistente, TB multidrogorresistente, TB pre-XDR, TB XDR (extensamente resistente) y TB resistente a rifampicina. Objetivo: Determinar los patrones de resistencia al tratamiento de primera línea de tuberculosis infantil a nivel nacional desde enero de 2017 hasta diciembre de 2022. Metodología: Estudio de enfoque cuantitativo, diseño no experimental, de corte transversal, retrospectivo y correlacional. Resultados: La resistencia al tratamiento antifímico se presentó en 16% de los casos, el patrón de resistencia con mayor frecuencia fue TB monorresistente con 10,3%, repartido en 8,5 % para isoniazida y 1,8% para rifampicina, que a su vez fue el que más predominó en el grupo etario entre 5-10 años; de forma individual el fármaco que mostro mayor resistencia fue la isoniazida con 14,3. Discusión: Al término de la investigación se observó que no se encontró asociación entre los factores sociodemográficos y clínico-epidemiológicos y la presencia de resistencia a los fármacos antituberculosos, lo que concuerda con los resultados de los estudios publicados. Conclusión: La resistencia a fármacos antituberculosos se ve influenciada en gran parte por mutación de genes sin embargo algunos estudios han demostrado de factores de riesgo sociodemográficos y clínicos-epidemiológicos predicen la presencia o desarrollo de farmacorresistencia.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-4-2125342	E-mail: Marco.olvera@cu.Ucsg.edu.ec , diana.zapata@cu.Ucsg.Edu.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN(COORDINAD OR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio		
	Teléfono: +593-098-274-2221		
	E-mail: Diego.vasquez@cu.Ucsg.Edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			